1.3-Dipolare Additionen mit Azomethin-iminen der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe

PETER LAUR

=

1962

1.3-Dipolare Additionen mit Azomethin-iminen der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Peter Laur

aus

Riga

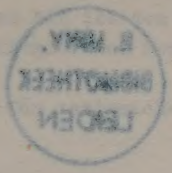
1962

Berichterstatter: Prof.Dr. R. H u i s g e n

Tag der mündlichen Prüfung: 19 Dez. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meinen Eltern



R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Oktober 1958 bis März 1962 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof.Dr. R. H u i s g e n

danke ich aufrichtig für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die freundliche Unterstützung.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Frau S.Scholz, Frau M.Schwarz, Herrn H.Schulz und Herrn G.Wandinger.
Für die Aufnahme der Spektren bin ich dem Physikalischen Labor Dank schuldig, besonders Frau I.Ziegler und Herrn H.Huber.

Herrn Dr. R.Grashey bin ich für zahlreiche Ratschläge und Diskussionen sehr verbunden.

Besonders verpflichtet bin ich der Studienstiftung des deutschen Volkes, die durch Gewährung eines Stipendiums die Durchführung meiner Doktorarbeit ermöglicht hat.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Theoretischer Teil	1
1. Einleitung	1
1.1 Die 1.3-Dipolare Addition	1
1.2 Azomethin-imine	3
2. Azomethin-imine der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe	5
2.1 Hydrazoniumsalze	5
2.2 Hexahydrotetrazine	7
2.21 Darstellung, Spektrum und Konstitution	7
2.22 Dipolmoment und Konformationsanalyse	14
2.23 Thermolyse	18
2.3 Reaktionen der Hydrazoniumsalze	18
2.31 Reaktionen mit nucleophilen Agenzien	18
2.32 Reaktion mit aliphatischen Ketonen	19
2.4 Reaktionen der Hexahydrotetrazine	22
2.41 Umsetzung mit Säuren	22
2.42 Umsetzung mit Alkoholen, Merkaptanen, Aminen und C-H-aciden Verbindungen	23
2.43 "Isotetrazine"	24
3. Cycloadditionen	25
3.1 Übersicht über die Ausführung der Additionen	25
3.2 Additionen an C=C-Doppelbindungen	26
3.21 Nichtkonjugierte Olefine	26
3.22 Konjugierte Alkene	31
3.221 Phenylkonjugierte Olefine	31
3.222 Konstitutionsermittlung der Styrol-Addukte	33
3.223 α.ß-Ungesättigte Carbonylverbindungen und Nitrile	41
3.224 Enamine und Enoläther	43
3.23 C=C-Doppelbindungen kumulierter Systeme	44
3.3 Additionen an die C=N-Doppelbindung kumulierter Systeme	47
3.31 Isocyanate, Senföle und Kaliumselenocyanat	47
3.32 Additionen an Carbodiimide	52
3.4 Additionen an die C=S-Doppelbindung	53

Seite

B. Experimenteller Teil 55
4. Hydrazoniumsalze und Hexahydrotetrazine 55
4.1 Darstellung der Hydrazoniumsalze 55
4.2 Hexahydrotetrazine 56
4.21 Darstellung 56
4.22 Messung des Dipolmoments 57
4.23 Thermische Zersetzung 60
4.3 Reaktionen der Hydrazoniumsalze 60
4.31 Reaktionen mit nucleophilen Agenzien 60
4.32 Umsetzung mit aliphatischen Ketonen 62
4.4 Reaktionen der Hexahydrotetrazine 64
4.41 Umsetzung mit Säuren 64
4.42 Umsetzung mit Alkoholen, Merkaptanen, Aminen und C-H-aciden Verbindungen 66
5. Cycloadditionen 68
5.1 Additionen an C=C-Doppelbindungen 68
5.11 Nichtkonjugierte Olefine 68
5.12 Konjugierte Alkene 74
5.121 Phenylkonjugierte Olefine 74
5.122 Versuche zur Konstitutionsermittlung der Styrol-Addukte 80
5.123 α.ß-Ungesättigte Carbonylverbindungen und Nitrile 94
5.124 Additionen an Enamine und Enoläther 97
5.13 C=C-Doppelbindungen kumulierter Systeme 99
5.2 Additionen an die C=N-Doppelbindung kumulierter Systeme 102
5.21 Isocyanate, Senföle und Kaliumselenocyanat 102
5.22 Additionen an Carbodiimide 107
5.3 Additionen an die C=S-Doppelbindung 108

C. Anhang 113
6.1 Einige Reaktionen rein aliphatisch substituierter Nitrone 113
6.11 Umsetzung mit Phenylisocyanat 113
6.12 Addition von Norbornen an Propyl-N-cyclohexyl-nitron 114

Seite

6.2 Versuche zur Darstellung des $-\underline{\overset{\ominus}{N}}-C-\underline{\overset{\oplus}{N}}-$ -Systems 114

6.3 Experimentelle Daten zum Anhang 117

D. Zusammenfassung 120

Literaturverzeichnis 122

A. THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

1.1 Die 1.3-Dipolare Addition

Während die Darstellung 4- und 6-gliedriger Ringe durch Cycloaddition seit langem bekannt ist, wurde dieses Reaktionsschema zur Synthese 5-gliedriger Ringe bis in neueste Zeit kaum genutzt. Erst in den letzten Jahren konnte R.HUISGEN (1) zeigen, daß auch 5-Ring-Verbindungen durch Cycloaddition einfach und mit guten Ausbeuten zugänglich sind. Zahlreiche Untersuchungen des Münchener Arbeitskreises über "1.3-Dipolare Additionen" bewiesen mittlerweile die überraschende Anwendungsbreite und Variationsfähigkeit dieses Syntheseprinzips.

Ein 1.3-Dipol $\overset{\oplus}{a}\text{-}b\text{-}\overset{\ominus}{c}$ besitzt in a ein Elektronensextett, verbunden mit positiver Formalladung, und am negativen Ladungszentrum c ein freies Elektronenpaar. Bei der Umsetzung mit einem Mehrfachbindungssystem d=e, dem sog. Dipolarophil, erfolgt in einem Mehrzentrenprozeß unter cyclischer Elektronenverschiebung und Löschung der Formalladungen die Schließung eines 5-gliedrigen Ringes.

Soll der 1.3-Dipol durch All-Oktett-Strukturen stabilisiert sein, so können unter den Elementen der 1.Achterperiode nur Stickstoff und Sauerstoff die Rolle des Zentralatoms b übernehmen, da allein sie in der Lage sind, durch ein freies Elektronenpaar die Elektronenlücke in a aufzufüllen.

$$\overset{\oplus}{a}\text{—}\underline{b}\text{—}\underline{\overset{\ominus}{c}} \longleftrightarrow a\text{=}\underline{\overset{\oplus}{b}}\text{—}\underline{\overset{\ominus}{c}}$$

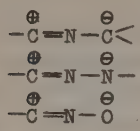
Die Strukturen mit Elektronen-Sextett besitzen lediglich die Bedeutung mesomerer Grenzformen, doch bietet die "ausgewickelte" Form ein anschauliches Bild der 1.3-dipolaren Aktivität derartiger Systeme.

Die " ausgewickelte" Grenzformel ermöglicht eine Klassifizierung der 1.3-Dipole in solche, die noch eine Doppelbindung enthalten (Klasse A), und in Systeme ohne Doppelbindung (Klasse B).

Durch planmäßige Variation der Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff lassen sich 18 1.3-Dipole mit interner Oktett-Stabilisierung aufstellen.

Klasse A

1) Nitriliumbetaine

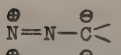


Nitrilium-C-ylide

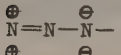
Nitril-imine, Isodiazomethan

Nitril-oxyde

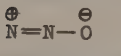
2) Betaine des molekularen Stickstoffs



Diazoalkane



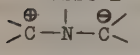
Azide



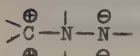
Distickstoffmonoxyd

Klasse B

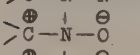
1) N als mittleres Atom



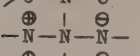
Azomethinium-betaine, Pyridinium-C-betaine, Pyrrocolin, N-Alkyl-isoindole



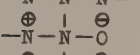
Azomethin-imine



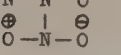
Nitrone



Azasydnone

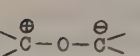


Azoxyverbindungen

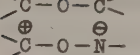


Nitroverbindungen

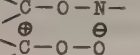
2) O als mittleres Atom



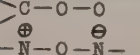
Furan, Isobenzofuran, Carbonyl-ylide



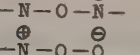
Carbonyl-imine, Anthranil



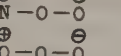
Carbonyloxyde



Nitrosimine, unbekannt



Nitrosoxyde, unbekannt



Ozon

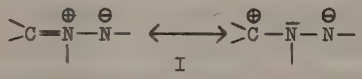
Manche der Verbindungsklassen sind seit langem bekannt und wohl untersucht, wie etwa die Azide und Diazoalkane, andere sind bis heute noch

unerforscht. Die Auffindung des Syntheseprinzips der 1.3-Dipolaren Addition hat jedoch auch wesentlich dazu beigetragen, die Reaktionen bekannter Vertreter dieser Systeme zu deuten und mechanistisch zu beschreiben (1).

Auch mit 1.3-Systemen ohne Oktettstabilisierung ließen sich 1.3-Additionen ausführen (1).

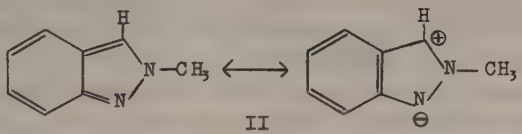
1.2 Azomethin-imine

Im Rahmen vorliegender Arbeit wurden vor allem die Reaktionen der Azomethin-imine (I) weiter untersucht.



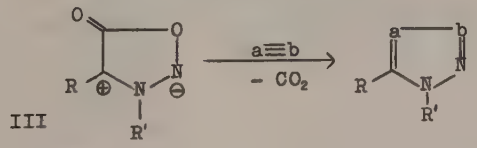
I

Wie neuere Arbeiten zeigten, sind einige altbekannte Verbindungen in der Lage, in speziellen Fällen als Azomethin-imine zu reagieren, so etwa das von F.WIMMER (2) und K.BAST (3) im hiesigen Arbeitskreis untersuchte 2-Methyl-indazol (II).



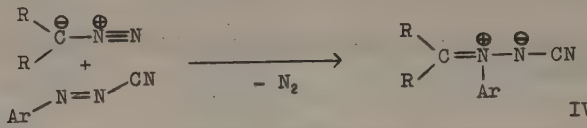
II

Zu erwähnen sind hier auch die von W.SCHNEIDER entdeckten Pyridin-imine (4), sowie Th.ZINCKEs N-Anilino-isochinolinium-betain (5). Die Eignung dieser Verbindungen zur 1.3-Dipolaren Addition wurde erst in jüngster Zeit in unserem Laboratorium genutzt (3, 6).
Gleichfalls als Azomethin-imine reagieren auch mesoionische Verbindungen vom Typ der Sydnone (III), über deren überraschende Fähigkeit zur Cycloaddition kürzlich berichtet wurde (7).



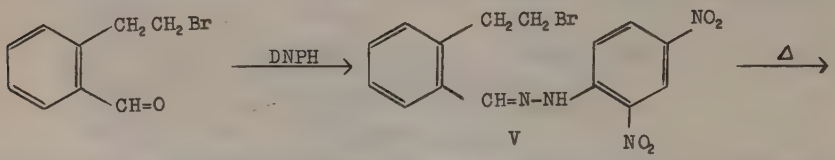
III

Ein elegantes Verfahren zur Darstellung kristalliner Azomethin-imine IV mit ausgeprägter 1.3-dipolarer Aktivität (8) fanden R.HUISGEN und R.FLEISCHMANN (9) in der Umsetzung von anti-Aryl-diazo-cyaniden mit aliphatischen Diazoverbindungen.

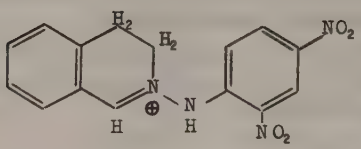


IV

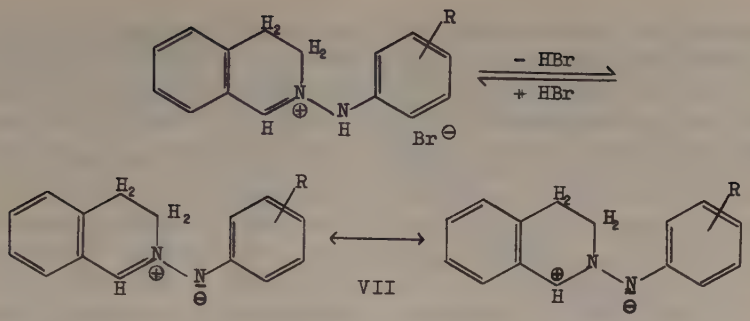
Einen Weg zu den im Rahmen dieser Arbeit näher untersuchten Azomethin-iminen der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe wiesen Untersuchungen von E.SCHMITZ (10), dem die Darstellung der 2-Arylamino-3.4-dihydro-isochinoliniumsalze gelang. Bei der Umsetzung von o-(ß-Bromäthyl)-benzaldehyd mit Dinitrophenylhydrazin erhielt SCHMITZ das Hydrazon V, welches bei höherer Temperatur den Ringschluß zum Hydrazoniumsalz VI einging. Die Fähigkeit der aus solchen Hydrazoniumsalzen mit Basen hervorgehenden Azomethin-imine VII zu 1.3-Dipolaren Additionen wurde im Münchener Laboratorium aufgefunden (11, 12) und im Rahmen vorliegender Arbeit weiter untersucht.



V



VI

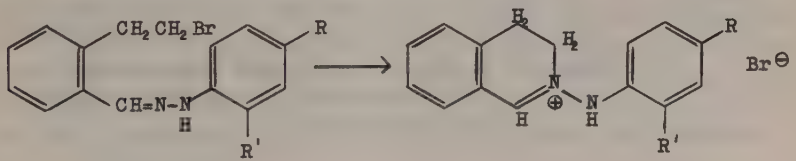


2. Azomethin-imine der 3.4-Dihydroisochinolinreihe

2.1 Hydrazoniumsalze

Die Reaktivität der Azomethin-imine VII sollte von der Art des Substituenten R am N-Arylrest abhängen, da durch Einführung geeigneter Gruppen in o- und p-Stellung die negative Ladung des Imin-Stickstoffs stabilisiert wird. Daher stellte ich, zusätzlich zu den bekannten Salzen mit Ar = 2.4-Dinitrophenyl (VI) (10) und Ar = p-Nitrophenyl (XI) (11) die p-Chlorphenyl- sowie die unsubstituierte Phenylverbindung dar.

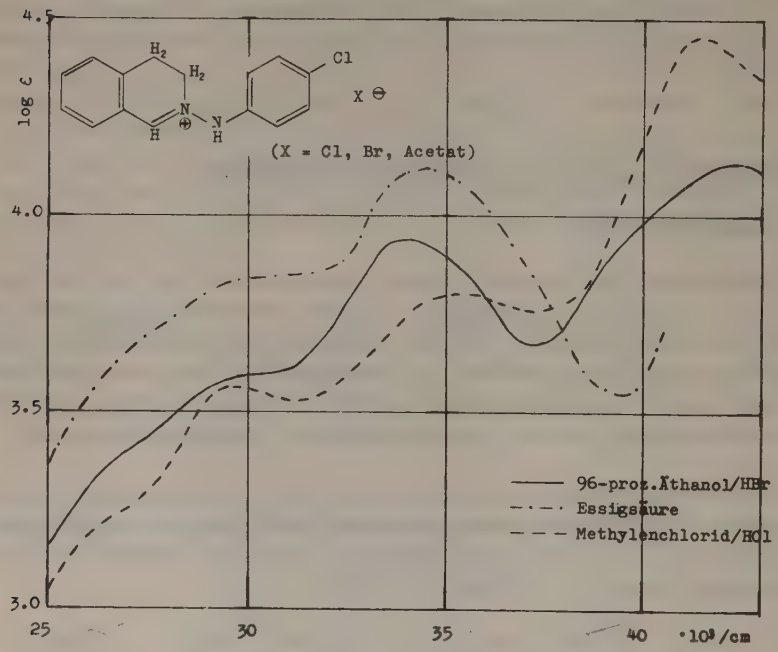
Bei der Cyclisierung von Arylhydrazonen der o-(ß-Halogenäthyl)-benzaldehyde erschweren elektronenanziehende Substituenten am α-Stickstoff den Ringschluß. So geht V bei 180° in VI über (10), während XI aus VIII bereits bei etwa 115° erhalten wird (12).



V (R = R' = NO_2)
VIII (R = NO_2; R' = H)
IX (R = Cl; R' = H)
X (R = R' = H)

VI (R = R' = NO_2)
XI (R = NO_2; R' = H)
XII (R = Cl; R' = H)
XIII (R = R' = H)

Mit Phenyl- und p-Chlorphenylhydrazin konnten die Hydrazone IX und X nicht mehr gefaßt werden. Man erhielt sofort die Hydrazoniumsalze XII bzw. XIII in 94- bzw. 81-proz. Ausbeute. Die gelb- bis rötlichbraune Färbung der Hydrazoniumsalze geht auf eine breite Bande zurück, deren Maximum im UV liegt und die sich bis weit ins Sichtbare hineinzieht (Abbild. 1).

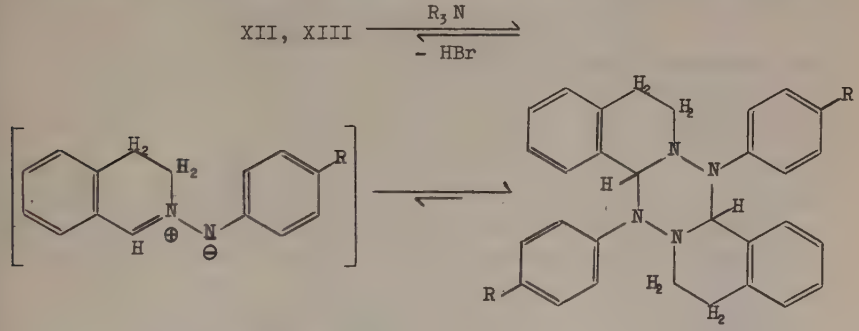


Abbild. 1. UV-Absorption des 2-(p-Chlorphenylamino)-3.4-dihydroisochinolinium-salzes in verschiedenen Lösungsmitteln

2.2 Hexahydrotetrazine

2.21 Darstellung, Spektrum und Konstitution

Versetzt man die Lösungen von XII und XIII in Dimethylformamid mit Pyridin, so ist keine Farbvertiefung zu bemerken. Da sich unter diesen Bedingungen Cycloadditionen durchführen lassen, muß jedoch eine geringe Gleichgewichtskonzentration Azomethin-imin vorhanden sein. Mit stärkeren Basen wie etwa Triäthylamin tritt an der Eintropfstelle eine tiefrote Färbung auf, die rasch wieder zurückgeht. Den nach kurzer Zeit ausfallenden farblosen Kristallen kommt nach den Ergebnissen der Elementaranalyse und der ebullioskopischen und kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung die Struktur von Dimeren, möglicherweise XIV bzw. XV zu.



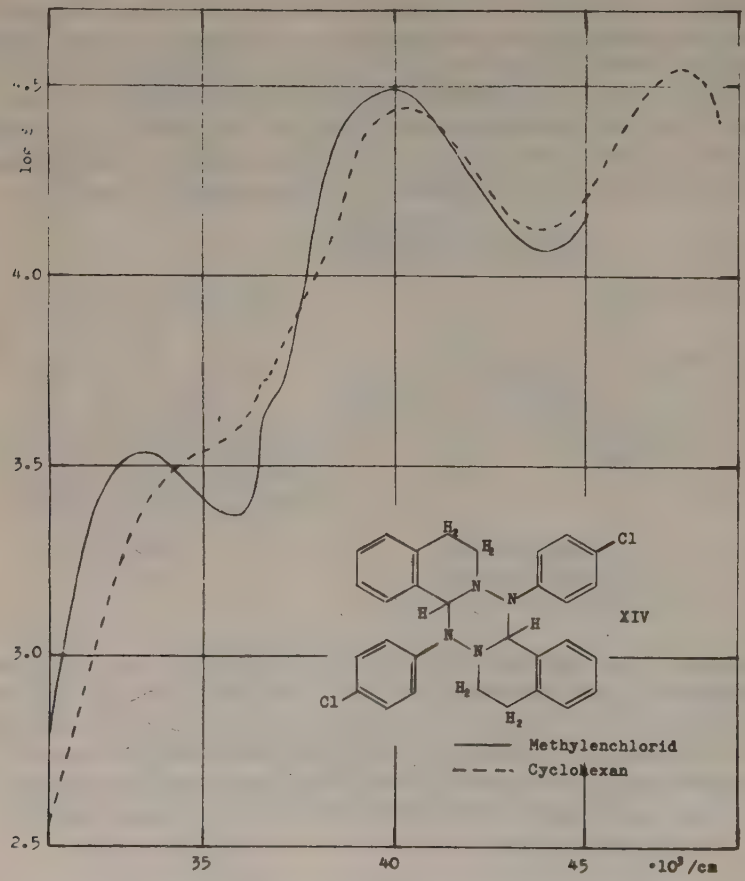
XIIa (R = Cl)
XIIIa(R = H)

XIV (R = Cl)
XV (R = H)

Als wirksamer Protonenacceptor verschiebt Triäthylamin das Gleichgewicht Hydrazoniumsalz $\rightleftharpoons$ Azomethin-imin + $H^{\oplus}$ nach rechts; zwei Molekeln des tiefgefärbten Zwitterions vereinigen sich dann unter Kopf-Schwanz-Addition zum schwerlöslichen Hexahydrotetrazin-Derivat XIV bzw. XV. Statt Triäthylamin können auch andere starke Basen verwendet werden. Die gleichen Umsetzungen lassen sich auch mit den Hydrazoniumsalzen VI und XI durchführen (12).

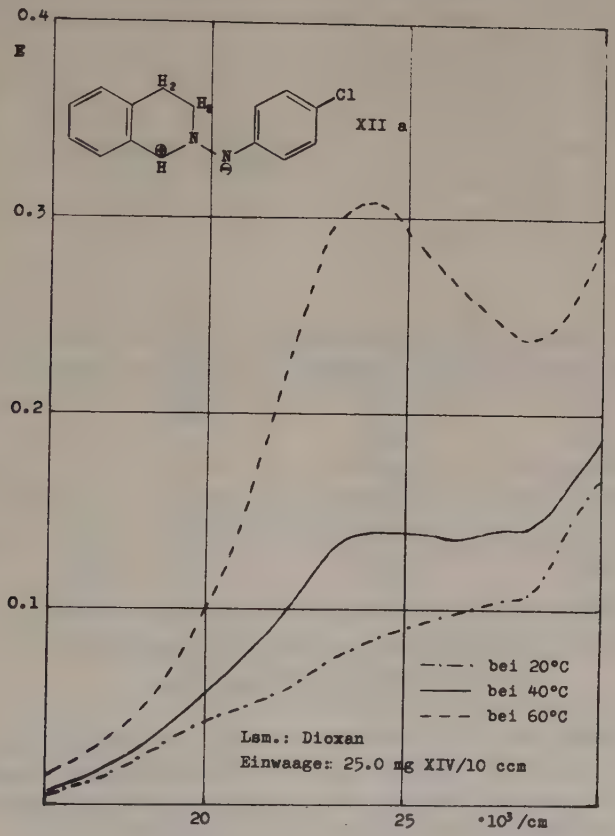
Die beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln reversibel auftretende Farbvertiefung (Thermochromie) beruht auf der Einstellung eines Gleichgewichts zwischen dem farblosen Hexahydrotetrazin (z.B. XV) und dem tief-

gefärbten Monomeren (z.B. XIIIa). Die UV-Absorption von XIV weist bei Raumtemperatur eine nur geringe Lösungsmittelabhängigkeit auf (Abbild.2). In Methylenchlorid, Äthanol, 1.1.2-Trichloräthan und Acetonitril tritt ein Minimum gegen $36 \cdot 10^3$/cm auf, das beim Spektrum in Cyclohexan, Chloroform oder Dioxan nur als Schulter angedeutet ist.



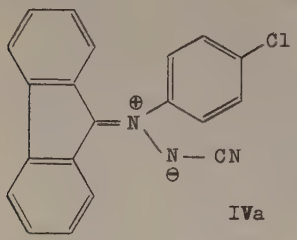
Abbild. 2. UV-Absorption des Hexahydrotetrazin-Derivates XIV in verschiedenen Lösungsmitteln

Durch Temperaturerhöhung wird das Gleichgewicht Hexahydrotetrazin $\rightleftharpoons$ 2 Azomethin-imine nach rechts verschoben. Es sollte versucht werden, die Veränderung der Gleichgewichtslage durch Messung der Lichtabsorption in polaren Lösungsmitteln bei verschiedenen Temperaturen zu verfolgen. An übersättigten Lösungen des Hexahydrotetrazins XIV bei 20, 40 und 60° in 1.1.2-Trichloräthan oder Dioxan wurde die Thermochromie auf Maxima bei 24 $\cdot 10^3$/cm und etwa 27.5 $\cdot 10^3$/cm zurückgeführt.



Abbild. 3. UV-Absorption des Azomethin-imins XII a in Dioxan bei verschiedenen Temperaturen

In Abbild. 3 und Tab. 1 finden sich lediglich Extinktionen aufgetragen. Die Angabe von molaren Extinktionskoeffizienten würde eine Kenntnis des Dissoziationsgrades voraussetzen. Wenn man in einem sehr gewagten Vergleich die Extinktionen von XIIa und IVa als ähnlich betrachtet, errechnet sich ein Dissoziationsgrad des Hexahydrotetrazins XIV von ca. 1% in Dioxan bei 60°.
Aus dem Verhältnis von $E_{60°}:E_{20°}$ ergibt sich damit etwa 0.1% XIIa bei Raumtemperatur.



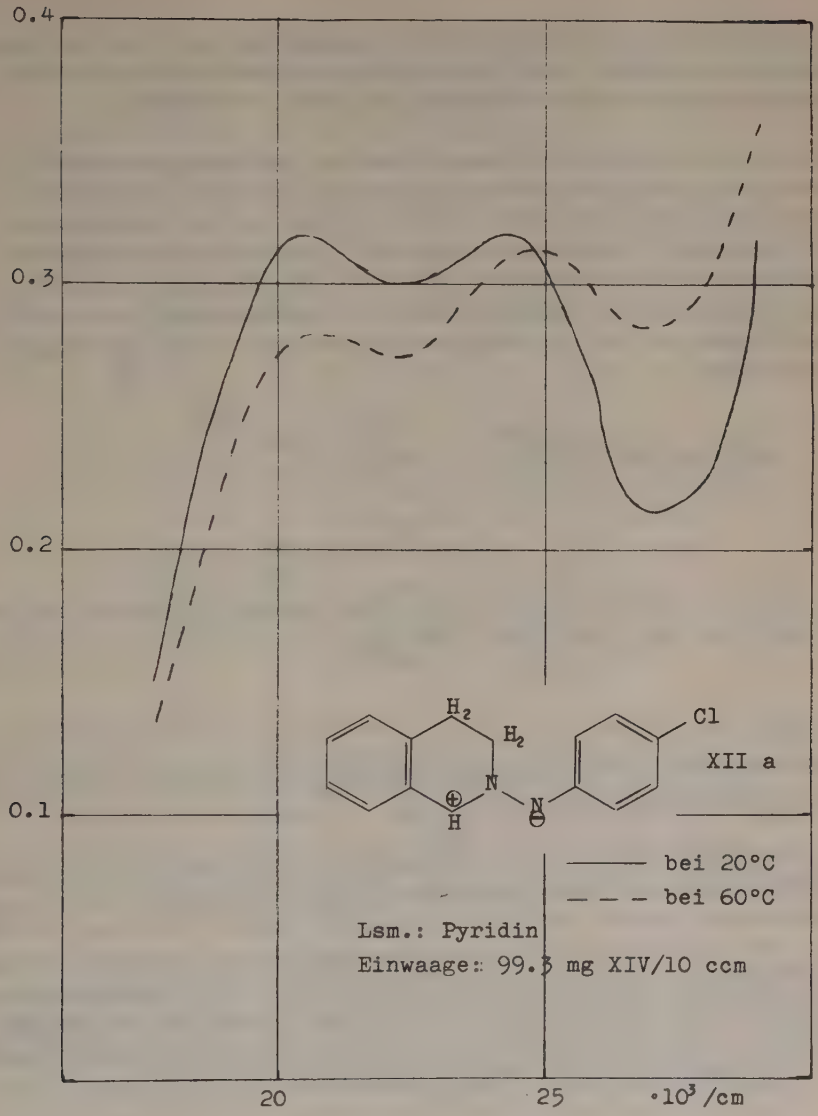
IVa

λ_{max}= 23·10³/cm, log ε = 4.43

Temp.°C	In Dioxan bei 24·10³/cm	In Trichloräthan bei 24·10³/cm	In Pyridin bei 24.3·10³/cm	In Pyridin bei 20.5·10³/cm
20	0.082	0.072	0.319	0.318
40	0.138	0.192	-	-
60	0.308	0.424	0.310	0.280
$E_{60°}/E_{20°}$	3.76	5.89	0.972	0.880
Einwaage mg/10 ccm	25.0	50.4	99.3	

Tab. 1. Extinktionen des Hexahydrotetrazins XIV in Abhängigkeit von der Temperatur

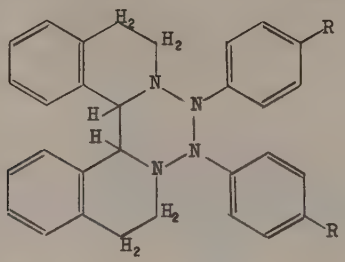
Die rote Lösung von XIV in Pyridin weist bei 20° Absorptionsmaxima bei 24.3 ·10³/cm und 20.5 ·10³/cm auf. Da die Extinktion bei Temperaturerhöhung nicht ansteigt, sondern leicht absinkt, gehen die Maxima sicher nicht auf das freie Azomethin-imin XIIa zurück (Abbild. 4).



Abbild. 4. UV-Absorption des Azomethin-imins XII a in Pyridin bei verschiedenen Temperaturen

Beim Ansäuern der Hexahydrotetrazine gelangt man leicht zu den Hydrazoniumsalzen zurück. Die Dimerisation des Azomethin-imins ist also sicher nicht mit einer Umlagerung oder dergl. verbunden.

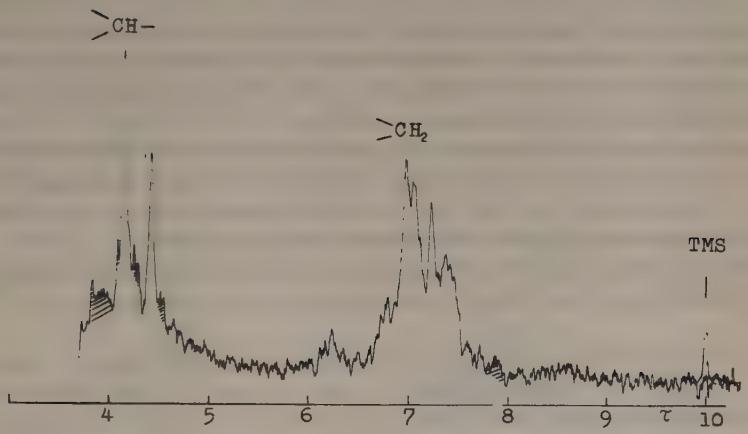
Für die Konstitution des Dimeren kommt ein sym-Hexahydrotetrazin XV oder ein vic-Hexahydrotetrazin-Derivat XVI in Frage. vic-Hexahydrotetrazine sind bisher unbekannt (die Strukturen von C.K.INGOLD und St.D.WEAVER (13) sind falsch, vgl.(14)). Das Prinzip des maximalen Gewinns an σ-Bindungsenergie spricht für eine Dimerisation zu XV : Den beiden neuen CN-Bindungen kommt eine Bindungsenergie von 146 kcal zu, während die NN- und CC-Bindung auf dem Wege zu XVI nur 122 kcal einbringen.



XVI (R = H)
XVIa (R = Cl)

Auch muß eine C-C- Bindungssprengung bei der Dissoziation von XVI als unwahrscheinlich gelten.

Das kernmagnetische Resonanzspektrum des Dimeren von XIIa in o-Dichlorbenzol zeigt neben Methylenprotonen bei etwa 7 τ die Banden zweier nichtkoppelnder tertiärer Protonen bei 4.125 und 4.417 τ, was ebenfalls für XIV und gegen XVIa spricht. Die scheinbare Verschiedenheit der Flächen der beiden Banden ist durch den steilen Anstieg des Untergrundes zwischen 4 und 4.5 τ zu erklären (schraffierte Banden stammen aus dem Lösungsmittel). Die Aufnahme erfolgte mit einem Varian-60-Gerät unter Verwendung von Tetramethylsilan als internem Standard.



nmr-Spektrum von XIV

Analoge Hexahydrotetrazin-Derivate erhielt auch E.SCHMITZ bei der Umsetzung von o-(ß-Chloräthyl)-benzaldehyd mit Hydrazin (10) oder Methylhydrazin (15).

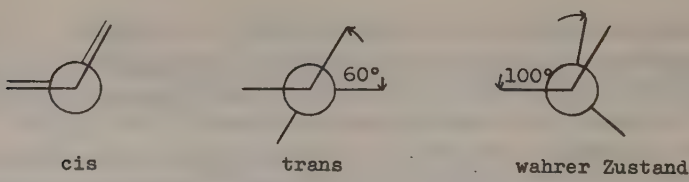
Die Hexahydrotetrazine des Typs XIV sollten in mindestens zwei Isomeren vorkommen können, bei denen die H-Atome des zentralen Ringes cis- oder trans-ständig sind. Ob die erhaltenen Produkte sterisch einheitlich sind, ist wegen der Zersetzung am Schmelzpunkt nicht angebbar. Immerhin ist interessant, daß sich diese Punkte durch langes Tempern mitunter um bis zu 20° erhöhen ließen. IR- und UV-Spektren dieser Präparate zeigten jedoch keine Veränderung.

Die lange bekannten, aus Hydrazinen und Aldehyden leicht zugänglichen Hexahydrotetrazine (16) sind bis zum Schmelzpunkt stabil. Die bei meinen Produkten gefundene leichte Dissoziation dürfte wohl mit der Mesomeriestabilisierung der positiven und negativen Ladung des Azomethin-imins durch die aromatischen Reste zusammenhängen. Interessanterweise dissoziiert das angebliche Hexaphenyl-sym.-hexahydrotetrazin nicht (12).

2.22 Dipolmoment und Konformationsanalyse

Ein unerwartetes Ergebnis brachte die Messung des Dipolmoments des p-Chlorphenyl-hexahydrotetrazin-Derivates XIV. Obwohl die Verbindung XIV mit Symmetriezentrum denkbar ist, wurde für die benzolische Lösung bei 25° der Wert 3.50 D gefunden.
Dieser Wert schließt natürlich den Anteil des im Gleichgewicht vorliegenden freien Azomethin-imins ein. Trotz dessen hohen Dipolmoments von schätzungsweise 6 D (17) dürfte der Gesamtwert bei dem geringen Dissoziationsgrad von XIV nur um etwa 5% zu hoch sein.
Das Fehlen eines Symmetriezentrums wird eindrucksvoll auch durch die Ungleichwertigkeit der beiden tertiären Protonen bewiesen (vgl.S. 12).

Um die Dipolmomente der einzelnen Konformationen berechnen zu können, muß zunächst das Hydrazin selbst betrachtet werden. Quantenmechanische Berechnungen auf Grund der Elektronenpaar-Methode lehren, daß keine freie Drehbarkeit um die N-N-Achse besteht, sondern die beiden Hälften in der Newman-Projektion um 90 - 100° gegeneinander aus der cis-Form verdreht sind (18). Diese theoretische Aussage wurde durch physikalische Messungen am Hydrazin bestätigt (19, 20) und bildet die Grundlage zur exakten Berechnung des Dipolmoments aus dem N-H-Bindungsmoment (18).

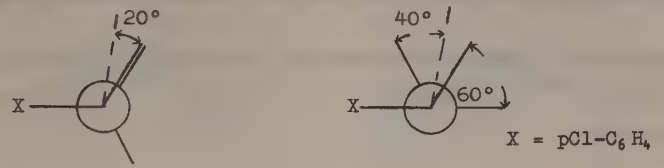


Konformationen des Hydrazins

Dipolmomentmessungen an substituierten Hydrazinen zeigten, daß diese elektronischen Bedingungen sterische Erfordernisse überspielen; niemals wurde die trans-Form, die für symmetrisch substituierte Hydrazine das Dipolmoment null haben müßte, gefunden, und die Dipolmomente konnten unter Benutzung eines Verdrehungswinkels von 100° berechnet werden (21, 22).

Erfahrungsgemäß unterscheiden sich Wasserstoff, Methyl und Phenyl, gebunden an einen Hydrazin-Stickstoff, kaum in ihren Bindungsmomenten (21), so daß nur mit einfachen Alkyl- oder Arylgruppen substituierte Hydrazine gleiche Dipolmomente haben sollten. In der Tat erfolgt Abweichung erst bei sehr sperrigen tetra- oder trisubstituierten Verbindungen (23). Daher kann das Dipolmoment p-substituierter Phenylhydrazine durch Vektoraddition der Momente der substituierten Benzole und des Phenylhydrazins berechnet werden.

Beim Einbau des Hydrazin-Systems in einen Sechsring muß die normale Konformation verändert werden. Es sind zwei neue Zwischenformen möglich:



μ_{ber} = 1.35 D μ_{ber} = 2.32 D

p-Chlor-phenylhydrazin

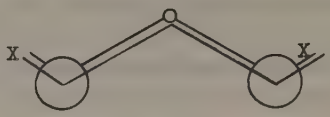
Sie gehen durch Verdrehung um 20° bzw. 40° aus der Vorzugskonformation hervor. Die für diese Formen mit μ_{NH} = 1.46 D, $\mu_{C_6H_5Cl}$ = 1.57 D, Tetraederwinkeln und den entsprechenden Torsionswinkeln aus der cis-Form für p-Chlor-phenylhydrazin berechneten Momente sind unter den Projektionsformeln angegeben.

Zur Berechnung der Dipolmomente der Konformationen von XIV wurden folgende Vereinfachungen vorgenommen:

1) Die N-N- und die C-N-Abstände sind gleich.
2) Die N-X-Winkel betragen 110°, der N-C-N-Winkel in der Newman-Projektion 120°.
   Bedingung 1 und 2 sind nahezu erfüllt (24).
3) Die Beiträge der ankondensierten aromatischen Reste zum Dipolmoment sind zu vernachlässigen; eine Abschätzung zeigt, daß sie nicht mehr als $\pm$ 0,3 D ausmachen.
4) Die N-X-Bindungsmomente sind gleich den N-H-Bindungsmomenten (21).

5) Konformationen, in denen die cis- oder trans-Konfiguration des Hydrazins vorkommt, z.B. A und B, fallen aus, und zwar bei trans aus elektronischen und bei cis aus sterischen Gründen (doppelt eclipsed).

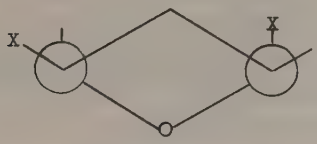
A trans, trans



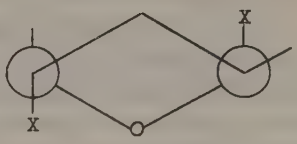
B cis, cis

Es bleiben dann folgende Konformationen, projiziert in Richtung der N-N-Achsen (X = p-Chlorphenyl):

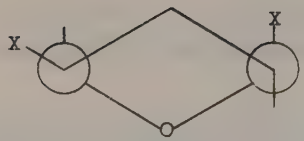
a. Sesselformen



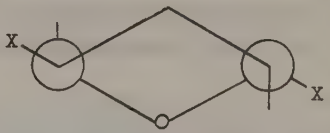
2.20 D



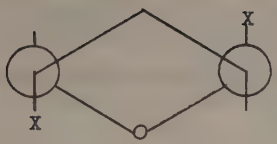
2.32 D



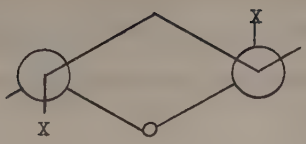
0.25 D



0.00 D



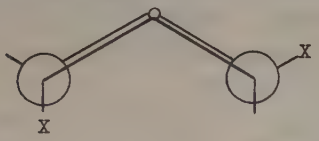
0.00 D



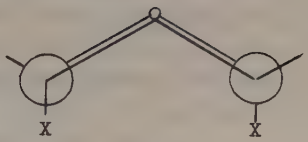
0.00 D

sowie deren Spiegelbilder.

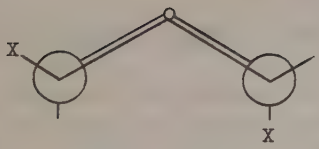
b. Wannenformen



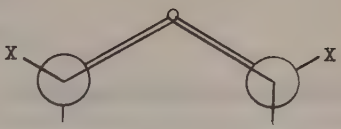
2.50 D



4.31 D



2.50 D



0.10 D

Hierzu kommen noch die Formen, bei denen nicht alle vier N-Atome am Boden der Wanne sitzen.

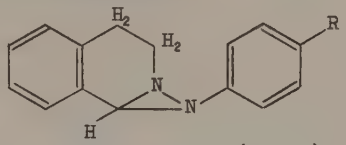
Betrachtungen mit Hilfe von Dreiding-Stereomodellen lehren, daß die bevorzugten Konformationen des Moleküls den Hexahydrotetrazinring in der Wannenform enthalten. Während die verschiedenen Wannenformen leicht

ineinander übergehen können, sind die Sesselformen viel stärker eingefroren, und vor allem die mit hohem Dipolmoment sind ungünstig.

Das hohe gefundene Moment spricht für ein erhebliches Gewicht der Wannenformen. [1])

2.23 Thermolyse

XIV und XV lassen sich unter Luftausschluß in Lösung oder Substanz tagelang unzersetzt auf 100 - 120° erhitzen, einige Stunden auch auf 140°. Es schien interessant zu prüfen, ob die Zersetzung beim Schmelzpunkt mit der Bildung der zugehörigen Diaziridine XVII verbunden ist (15). Neben kohligem Rückstand wurden als flüchtige Produkte 3.4-Dihydroisochinolin und Anilin bzw. p-Chlor-anilin nachgewiesen. Für das Auftreten von XVII ergab sich kein Anhaltspunkt.

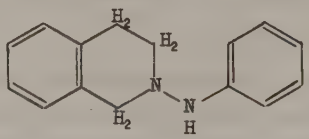


XVIIa (R = H)
XVIIb (R = Cl)

2.3 Reaktionen der Hydrazoniumsalze

2.31 Reaktionen mit nucleophilen Agenzien

Bei der Umsetzung des Hydrazoniumsalzes XIII mit Natriumborhydrid in Methanol erhielt man 89% N-Anilino-tetrahydroisochinolin (XVIII).



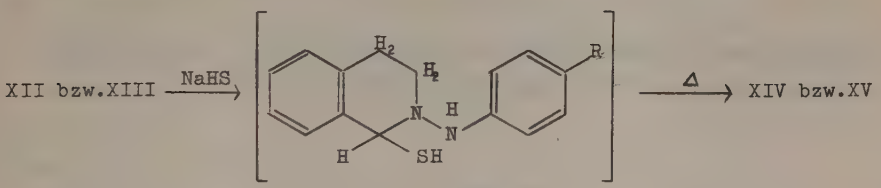
XVIII

---

[1]) Herrn Dipl.Chem. D.JUNG danke ich für Hilfe bei den Berechnungen

Ein Versuch, XVIII mit Chloranil zum Diaziridin XVIIa zu dehydrieren, war erfolglos.
XVIIa ließ sich auch nicht nach dem Verfahren von SCHMITZ (15, 25) aus 3.4-Dihydroisochinolin und Phenylchloramin darstellen; der Grund dürfte in der Unbeständigkeit des N-Chlor-anilins zu suchen sein, dessen Zersetzungsprodukte gefunden wurden.

Bei der Umsetzung der Hydrazoniumbromide mit Natriumhydrogensulfid in Dimethylformamid oder im Zweiphasengemisch Wasser/Benzol bildete sich Kaliumbromid; außerdem ließ sich eine farblose schwefelhaltige Substanz isolieren. Beim Umkristallisieren zersetzten sich jedoch die erwarteten 1-Mercapto-N-arylamino-tetrahydroisochinoline unter Bildung der Hexahydrotetrazine XIV bzw. XV.

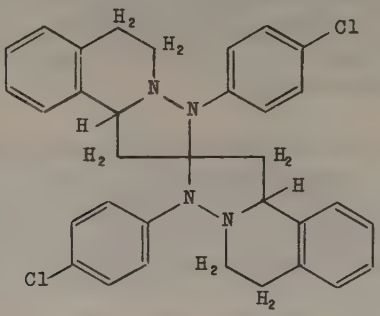


R = Cl, H

2.32 Reaktion mit aliphatischen Ketonen

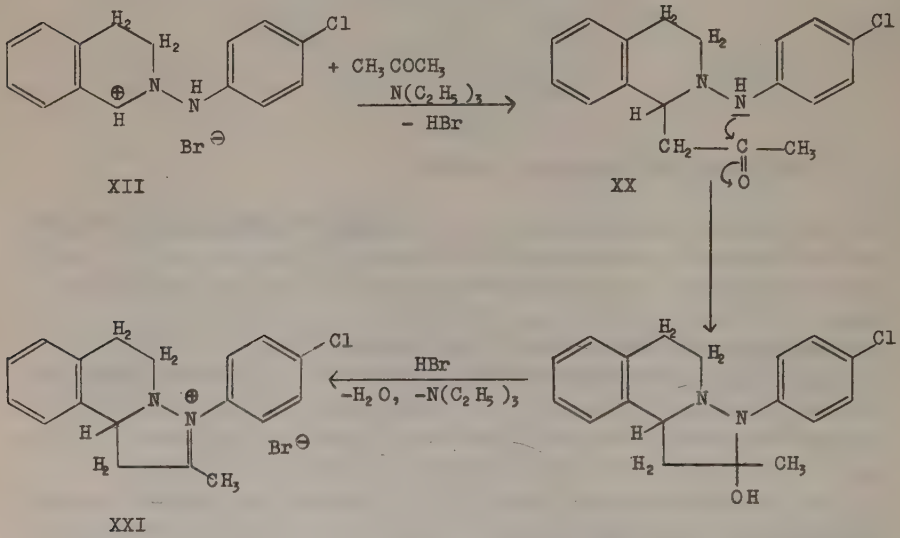
Läßt man auf das Hydrazoniumsalz XII in Aceton überschüssiges Triäthylamin einwirken, so isoliert man 94% farbloser Kristalle, die mit dem Hexahydrotetrazin XIV nicht identisch sind. Da XIV auch beim Kochen mit Aceton unverändert bleibt, geht offenbar nicht das Azomethin-imin, sondern das Hydrazoniumion selbst in die Reaktion ein.
Die Ergebnisse der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung sind mit Struktur XIX vereinbar. Die endgültige Klärung muß weiteren Versuchen vorbehalten sein. Das in Benzol gemessene Dipolmoment beträgt 3.61 D, wenn man für die Bruttoformel $C_{33}H_{30}Cl_2N_4$ ausrechnet.
Der erste Reaktionsschritt dürfte in der Kondensation der aktivierten α-Methylgruppe des Ketons mit dem elektrophilen C-Atom des Hydrazoniumions zu suchen sein, wofür auch die Basenkatalyse spricht. Analoge

Acetonverbindungen sind bei verwandten 3.4-Dihydroisochinolinium-Verbindungen, besonders der Berberin-Reihe, wohl bekannt (26).



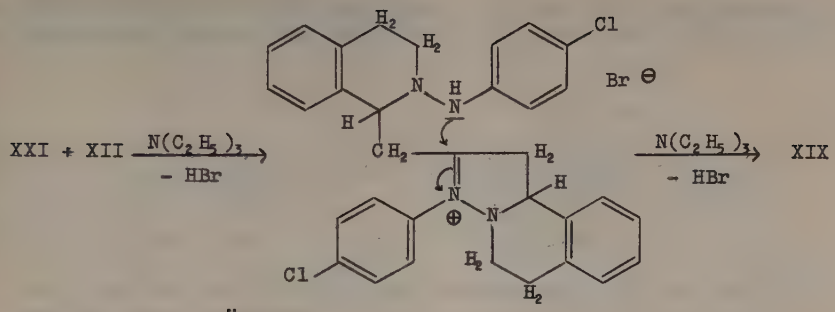
XIX

Zwischenprodukt XX muß eine Folgereaktion zwischen der Carbonylgruppe und dem N_α-Atom der Hydrazingruppe eingehen, z.B.

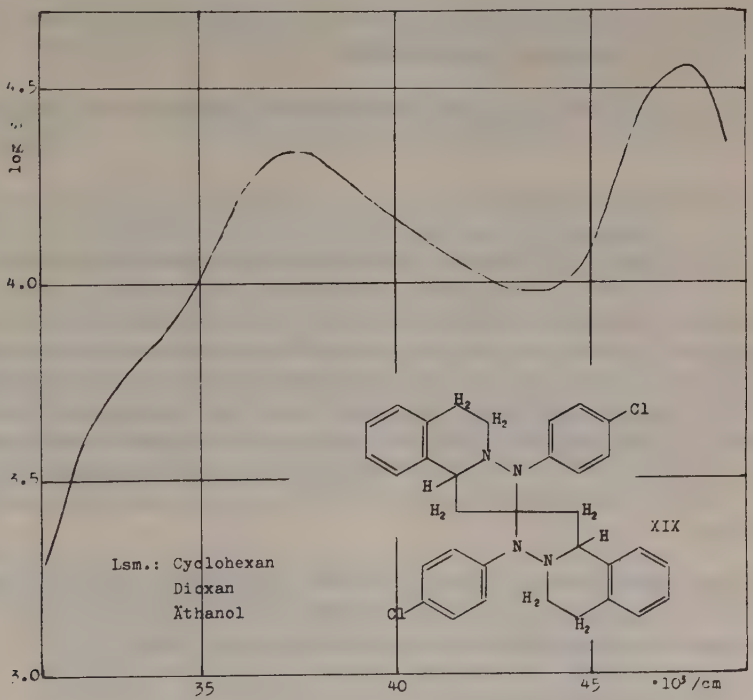


XII XX XXI

Eine Weiterreaktion nach

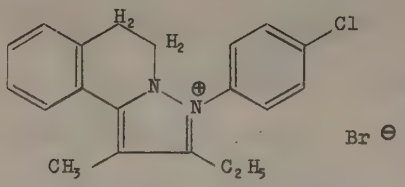


scheint nicht unmöglich.



Abbild. 5. UV-Absorption der Spiroverbindung XIX

Bei analoger Umsetzung von XII mit Diäthylketon wurde ein farbloses Bromid isoliert, dem unter Vorbehalt Formel XXII zugeschrieben wird.



XXII

Die Struktur von XXII wird gestützt durch die Bildung analoger Verbindungen mit anderen aliphatischen Ketonen (27).

2.4 Reaktionen der Hexahydrotetrazine

Im folgenden werden die Reaktionen der Hexahydrotetrazine zusammengestellt, die ohne Cycloaddition ablaufen.

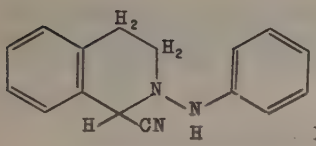
2.41 Umsetzung mit Säuren

XIV und XV gehen mit Säuren in die Hydrazoniumsalze über. Dazu genügt schon 0.001 n-HCl oder 10-proz. CH_3COOH.
Diese Reaktion wurde zur quantitativen Bestimmung der Hexahydrotetrazine verwendet. Bei der potentiometrischen Rücktitration der unverbrauchten Säure war zu beachten, daß das Hydrazoniumsalz bereits in schwachsaurem Medium in das Hexahydrotetrazin überging. Diese Schwierigkeit ließ sich umgehen, indem man nach Umsetzung mit einem Überschuß an 0.1 n-Salzsäure solange mit 1 n-Natronlauge titrierte, bis der p_H-Wert um genau eine Einheit gestiegen war; dadurch waren 90% der unverbrauchten Säure bestimmt.

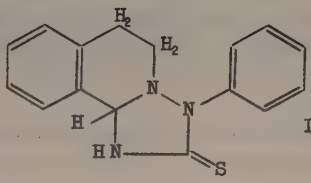
Aus den Lösungen von XIV in Chlor- und Bromwasserstoffsäure wurden die Hydrazoniumsalze mit X = Cl zu 78% und X = Br zu 86% isoliert.
XV ergab mit Pikrinsäure das Hydrazoniumpikrat zu 86%.

Mit flüssiger Blausäure reagierte XV quantitativ zu XXIII.

Die Verbindung enthält kein ionogenes Cyanid und zeigt im IR-Spektrum bei 2210/cm die Nitril-Schwingung.



XXIII

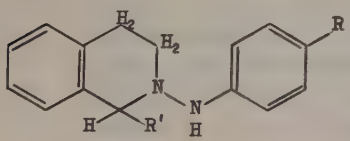


LXXXIX

Erwartungsgemäß bildete sich aus XV und Rhodanwasserstoffsäure quantitativ das cyclische Produkt LXXXIX (zur Struktur vgl.S.49).

2.42 Umsetzung mit Alkoholen, Merkaptanen, Aminen und C-H-aciden Verbindungen

Im Gegensatz zu den nitro-substituierten Reihen (10, 11) ließen sich 1-Alkoxyverbindungen XXIV durch Umsetzung der Hexahydrotetrazine mit Alkohol bzw. der Hydrazoniumbromide mit Alkalialkoholat nicht darstellen. XIV und XV wurden fast quantitativ zurückgewonnen.
Jedoch macht folgende Erscheinung das intermediäre Auftreten der Addukte wahrscheinlich: Wurden zu der roten Lösung von XIV bzw. XV in siedendem Toluol einige Tropfen Äthanol gegeben, so verblaßte die Farbe des Azomethin-imins augenblicklich; durch Verkochen des Alkohols wurde das Zwitterion erneut freigesetzt, das dann beim Einengen unter Dimerisierung wieder in das Hexahydrotetrazin überging.



XXIV (R = H, Cl; R' = O-C_2H_5, O-CH_3)
XXV (R = H; R' = S-$CH_2C_6H_5$)
XXVI (R = H; R' = NH-C_6H_5)
XXVII (R = Cl; R' = NH-C_6H_5)
XXVIII (R = Cl; R' = $CH(C_6H_5)$-NO_2)

Die mit Benzylmerkaptan zu 90% erhaltene Verbindung XXV ist recht stabil; sie zeigt in siedendem Cyclohexan zwar Thermochromie, läßt sich aber im Hochvakuum ohne merkliche Zersetzung einige Stunden auf 100° erhitzen.

Empfindlicher sind dagegen die mit Anilin erhaltenen Verbindungen XXVI (78 %) und XXVII (90 %). Beim Erhitzen in Cyclohexan tritt Spaltung unter Rückbildung der Hexahydrotetrazine ein.

Während sich XIV mit Phenyl-nitromethan zu dem kristallinen Addukt XXVIII vereinigt (12), erhielt man mit Nitromethan selbst nur gelbe Öle.

Die thermische Zersetzung der Verbindungen XXV - XXVII bildet einen neuen Zugang zu Azomethin-iminen. Da die Substanzen gut löslich sind, könnte eine höhere Konzentration an 1.3-Dipol erzielt werden.

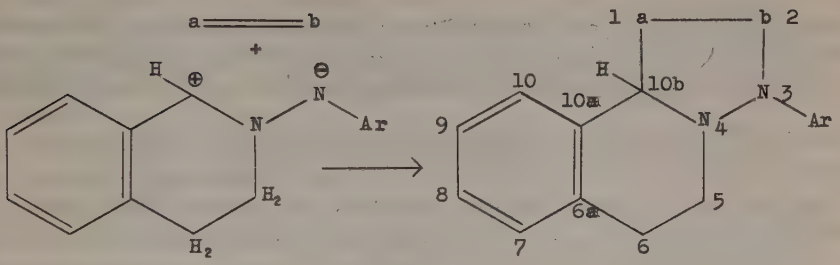
2.43 "Isotetrazine"

Bei dem Versuch, Azomethin-imine mit wenig reaktiven Dipolarophilen (Cumarin, Phenanthren, Tetramethyläthylen) umzusetzen, wurden bisweilen neben unverändertem Hexahydrotetrazin geringe Mengen kristalliner Produkte gewonnen, deren Analysenwerte denen der Hexahydrotetrazine ähnlich sind.
Bis jetzt steht lediglich fest, daß die Dipolarophilen nicht in die Reaktionsprodukte eingebaut wurden. Die Natur der verschiedenen Verbindungen, die auch nicht identisch sind, ist noch völlig ungeklärt.

3. Cycloadditionen

3.1 Übersicht über die Ausführung der Additionen

Die Umsetzung von Azomethin-iminen mit Mehrfachbindungssystemen erwies sich als einfacher Weg zur Synthese fünfgliedriger Heterocyclen (11, 12, 27, 28) (Bezifferung, Schreibweise und Nomenklatur der Addukte folgen dem Ringindex (29)).



In vorliegender Arbeit wurden nur Additionen an C=C- und C=S-Doppelbindungen sowie an die C=N-Doppelbindungen kumulierter Systeme untersucht, doch treten Azomethin-imine auch mit zahlreichen anderen Mehrfachbindungssystemen in Reaktion (12).

Die Azomethin-imine wurden mittels dreier Methoden freigesetzt:

Methode A: Hydrazoniumsalz + Pyridin; mit Pyridin als schwacher Base liegt das Gleichgewicht XII $\rightleftharpoons$ XIIa + $H^{\oplus}$ bzw. XIII $\rightleftharpoons$ XIIIa + $H^{\oplus}$ (S. 7) weitgehend auf der linken Seite. Man arbeitet also mit geringer Stationärkonzentration an Azomethin-imin.

Methode B: Hydrazoniumsalz + Triäthylamin; die stärkere Base verschiebt das Gleichgewicht weitgehend nach rechts. Mitunter konnte intermediär Bildung der Hexahydrotetrazine XIV bzw. XV beobachtet werden.

Methode C: Thermische Dissoziation der Hexahydrotetrazine.

Nicht auszuschließen ist ferner ein direkter Angriff stark elektrophiler Systeme auf das Hexahydrotetrazin selbst; bei Verwendung elektronisch "neutraler" Addenden wie Äthylen oder der Bicyclo[2.2.1]hepten-Typen jedenfalls muß die Reaktion auch nach Methode C über das im Gleichgewicht vorhandene Azomethin-imin ablaufen.

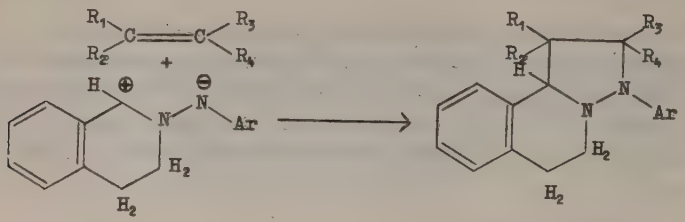
Normalerweise wurde das Dipolarophil im Überschuß verwendet; für nichtkonjugierte Olefine (Kap. 3.21) wurde auch eine Methode entwickelt, die es erlaubt, mit überschüssigem Hexahydrotetrazin zu arbeiten (Methode Ca).

Da man auf die Ermittlung optimaler Versuchsbedingungen verzichtete, dürften sich die Ausbeuten häufig noch steigern lassen.
In zahlreichen Fällen ist mit dem Auftreten von Isomeren zu rechnen; tatsächlich beobachtet man auch bisweilen mehrere Reaktionsprodukte, die jedoch nicht immer völlig getrennt wurden.

3.2 Additionen an C=C-Doppelbindungen

3.21 Nichtkonjugierte Olefine

Offenkettige und monocyclische Olefine addieren sich zu 1.2-disubstituierten 3-Aryl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolinen (XXIX - XXXV).



XXIX - XXXV

Die Umsetzungen erforderten ziemlich energische Bedingungen, da nichtkonjugierte Olefine zu den reaktionsträgsten Dipolarophilen gehören (Tab. 2).
Das Ausmaß der Umsetzung ließ sich bei Verwendung überschüssigen Hexahydrotetrazins ermitteln. Nach Beendigung der Reaktion wurde das unverbrauchte Ausgangsmaterial titrimetrisch bestimmt (Kap. 2.41); die schwach basischen Addukte blieben in der organischen Phase gelöst. Allerdings geht der Hexahydrotetrazin-Verbrauch nicht unbedingt ausschließlich auf die Adduktbildung zurück, wie die Isolierung eines "Isotetrazins" beim Versuch, Tetramethyläthylen zu addieren, lehrt.

Es ließe sich an eine Verwendung der Methode zur Charakterisierung flüssiger Olefine denken. Hinderlich ist jedoch vor allem die geringe Kristallisationsneigung vieler Addukte mit Ar=C_6H_5, die in einigen Fällen sicherlich auf Isomerenbildung zurückgeht. Verbindungen vom Typ des 1-Heptens lassen nicht nur zwei strukturisomere Addukte voraussehen. Jedes der beiden enthält zwei Asymmetriezentren, zwei diastereomeren Racematen entsprechend.
Ein Nachteil für eine analytische Methode wäre es auch, daß die Schmelzpunkte der Addukte nur über einen recht kleinen Bereich streuen. Zudem ist ihre Eindeutigkeit bisweilen zweifelhaft, da sich Beimengungen von Isomeren oft nur schwierig entfernen lassen.
Schließlich ist die Löslichkeit der Addukte mit einfachen Olefinen in organischen Lösungsmitteln meist recht groß.
Allerdings kann die einfache Durchführung der Reaktion und die mühelose quantitative Entfernung des Reagens in schwachsaurem Medium von Vorteil sein, so daß in Einzelfällen die analytische Verwendung der Hexahydrotetrazine günstig sein mag.

Wesentlich reaktiver sind Olefine mit winkelgespannten Doppelbindungen vom Typ des Bicyclo[2.2.1]heptens. So reagierten Dicyclopentadien (XXXVI), exo-cis-3.6-Epoxy-1.2.3.6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXXVII) (zur Struktur vgl.(30)) und der entsprechende Dimethylester (XXXVIII) bereits bei Raumtemperatur mit sehr guten Ausbeuten zu den polycyclischen Verbindungen XXXIX - XLI (Tab. 3).

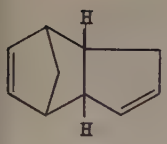
Dipolarophil	Azomethinimin Ar =	Methode	Reaktionstemp. °C	Reaktionszeit Stdn.	Lsm.	Addukt Formel	Addukt % d.Th.	Addukt Schmp.°C
Äthylen	C_6H_5	C	80-120	2	CH_3CN	XXIX	62	92-93
n-Hepten-(1)	ClC_6H_4	A	104	17	C_2H_5OH	XXX	73	98
			anschließend 124	3				
Allylbenzol	C_6H_5	Ca	110-115	3	C_6H_6	XXXI	28	113.5-114
Cyclopenten	ClC_6H_4	B	75	8.5	DMF	XXXII	59	152-153
"	C_6H_5	B	75	8.5	DMF	XXXIII	52	114
"	"	Ca	100	10	C_6H_6	"	91**	"
Cyclohexen	$(NO_2)_2C_6H_3$	A	110	12	DMF	XXXIV	54	118
cis-Cycloocten	C_6H_5	Ca	100	10	C_6H_6	XXXV	94**	118-119

** = ber. auf umgesetztes Hexahydrotetrazin

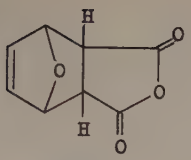
Tab. 2, Addukte mit nichtkonjugierten Olefinen

Dipolarophil	Azomethinimin Ar =	Methode	Reaktionstemp. °C	Reaktionszeit Stdn.	Lsm.	Addukt Formel	Addukt % d.Th.	Addukt Schmp.°C
XXXVI	ClC_6H_4	A	20	15	DMF	XXXIX	83	200-201
XXXVII	C_6H_5	C	20	15	C_6H_6	XL	86	274-275 (Z.)
XXXVIII	C_6H_5	C	20	15	C_6H_6	XLI	92.5	240 (teilw.Z.)

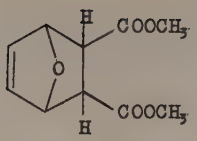
Tab. 3, Additionen an gespannte Doppelbindungen



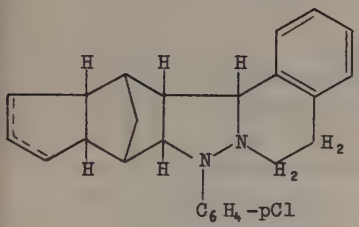
XXXVI



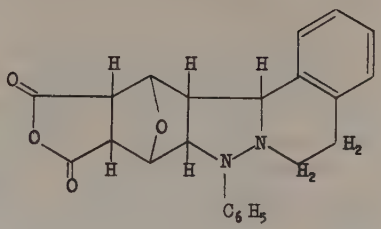
XXXVII



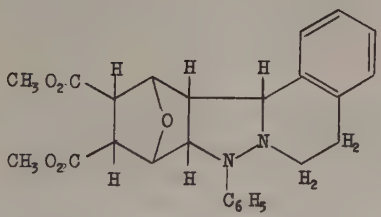
XXXVIII



XXXIX



XL



XLI

Die Lage der Doppelbindung des Cyclopentenringes in XXXIX ist unbekannt.

Auch zahlreiche andere Bicyclohepten-Derivate geben in guten Ausbeuten entsprechende Addukte (11, 12).

Dipolarophil	Azomethinimin Ar =	Methode	Reaktionstemp. °C	Reaktionszeit Stdn.	Lsm.	Addukt Formel	Addukt % d.Th.	Addukt Schmp. °C
Styrol	$(NO_2)_2C_6H_3$	A	60	18	DMF	XLII	100	184-185
"	$NO_2{\cdot}C_6H_4$	A	60	18	"	XLIII	84	168-169
"	ClC_6H_4	A	60	20	"	XLIV	40-44	136.5-137.5
							32-42¨	183.5
"	"	C	20	15	"	XLV	41	125-126
			anschließend					
			60	3.5				
"	C_6H_5	A	60	18	"	XLVI	56	187-188
"	"	B	60	18	"	XLVI	48	▪
						XLVII	21	125-126
"	"	C	60	16	"	XLVI	31	187-188
			anschließend			XLVII	55	125-126
			80	1				
Anethol	C_6H_5	Ca	110	3	C_6H_6	XLVIII	23	167.5-168
as-Diphenyläthylen	C_6H_5	C	110	20	Toluol	IL	23	200-202
						L	47	174
cis-Stilben	C_6H_5	C	110	20	"	LI	42.5	210-212
trans-Stilben	C_6H_5	C	110	20	"	LII	75	212-213

¨ = Hydrobromid des Adduktes

Tab. 4, Addukte mit phenylkonjugierten Olefinen

3.22 Konjugierte Alkene

3.221 Phenylkonjugierte Olefine (Tab. 4)

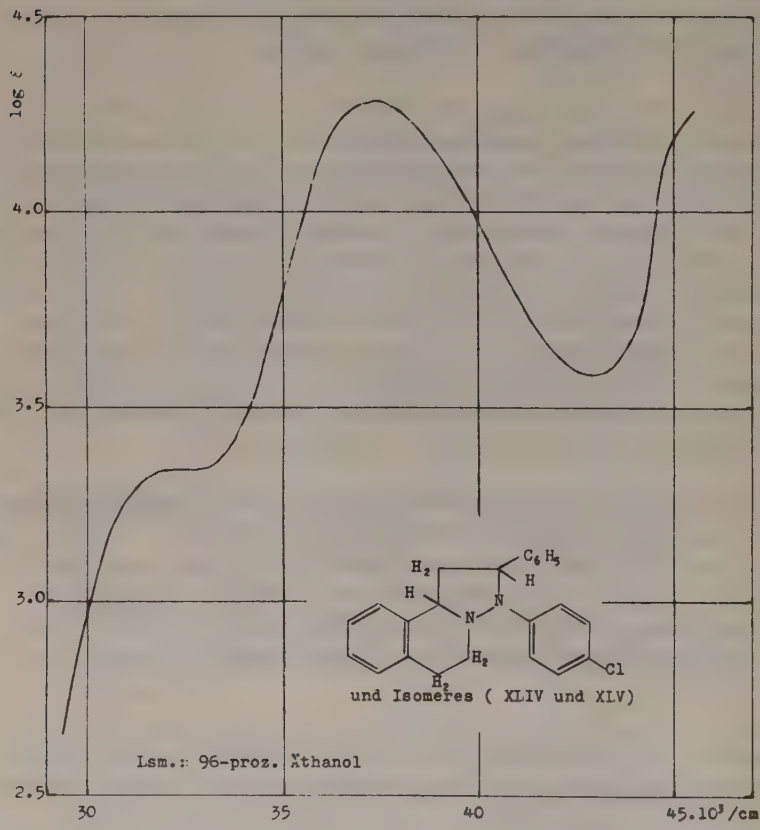
Auch Verbindungen vom Typus des Styrols gehen 1.3-Dipolare Additionen an Azomethin-imine ein. Die Einführung weiterer Substituenten, vor allem in ß-Stellung zur Phenylgruppe, bewirkte ein merkliches Absinken der Additionsbereitschaft. Tri- und Tetraphenyläthylen ließen sich selbst unter energischen Bedingungen nicht mehr addieren.

Während beim Umsatz von Styrol mit nitrophenyl-substituierten Azomethin-iminen nur ein einziges Produkt isoliert wurde (die Bildung eines isomeren Adduktes zumindest in einem Falle wurde inzwischen wahrscheinlich gemacht (12)), lagen die Verhältnisse in der p-Chlorphenyl-Reihe komplizierter. Nach Methode A wurde zwar ein einheitliches Addukt in 86-proz. Ausbeute gefaßt, das zu etwa 50% als Hydrobromid vorlag. Die Basizität des Adduktes muß also mit der des Pyridins vergleichbar sein. Nach Methode C hingegen konnte ausschließlich ein Isomeres in 41% Ausbeute isoliert werden. Möglicherweise ist in beiden Fällen das jeweilige zweite Reaktionsprodukt der Entdeckung entgangen.
Auch in der Phenyl-Reihe bildeten sich zwei Isomere (zusammen 86%), deren Konstitutionsermittlung durchgeführt wurde (S.33).

Unter vergleichbaren Bedingungen reagierten cis- und trans-ß-Bromstyrol nicht, auch Anethol erforderte schärfere Bedingungen.
Während es sich bei den beiden Styrol-Addukten a priori sowohl um Stereo- als auch um Struktur-Isomere handeln könnte, müssen die beiden mit 1.1-Diphenyläthylen erhaltenen Produkte strukturell verschieden sein.
Mit cis- und trans-Stilben erhielt man erwartungsgemäß diastereomere Addukte.

Die UV-Spektren der beiden Styroladdukte XLIV und XLV sind identisch; beide Verbindungen müssen also das gleiche chromophore System besitzen (Abbild. 6).
Die beobachteten Isomerieverhältnisse gestatten zwei wesentliche Aussagen:
1) Die Azomethin-imine der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe sind verhältnismäßig unempfindlich gegen sterische Beanspruchung (vgl. besonders

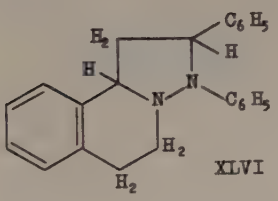
as-Diphenyläthylen!) im Gegensatz zu vielen anderen 1.3-Dipolen (31-34). 2) Die stereospezifische cis-Addition auch unter scharfen Reaktionsbedingungen (vgl. cis- und trans-Stilben) bestätigt den Synchronmechanismus für 1.3-Dipolare Additionen.



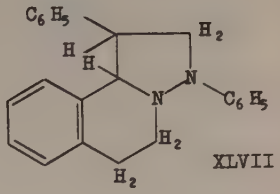
Abbild. 6. UV-Absorption der Styroladdukte XLIV und XLV

3.222 Konstitutionsermittlung der Styrol-Addukte

Wenn es sich bei den beiden Styrol-Addukten an XV um Strukturisomere handelt, sind die Formeln XLVI und XLVII wahrscheinlich.



XLVI



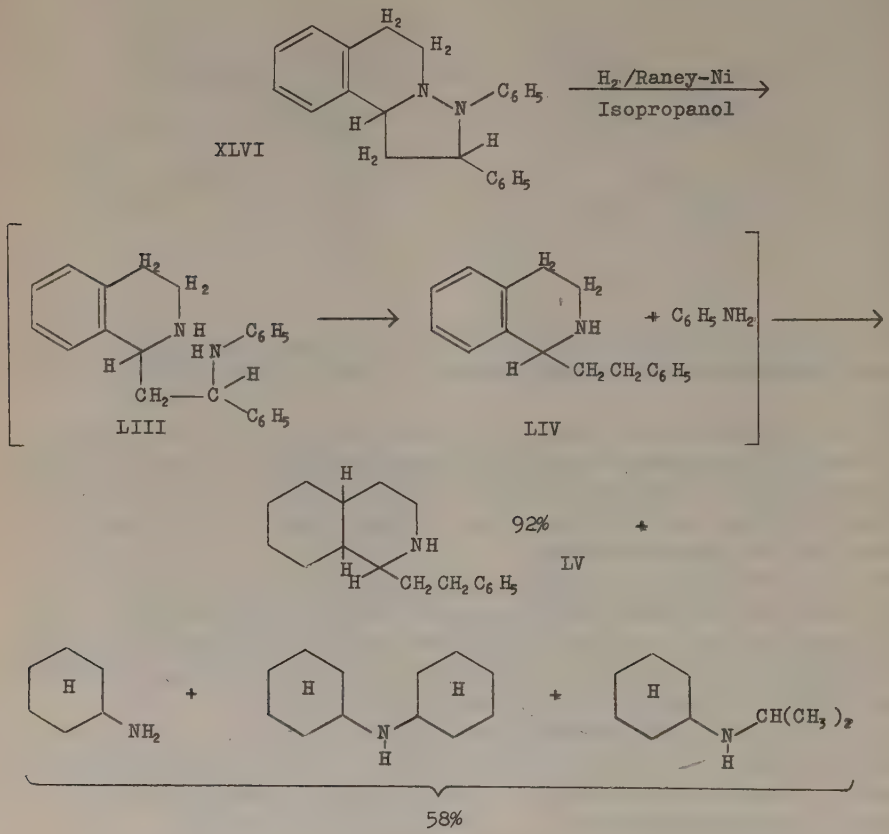
XLVII

Bei beiden Verbindungen vermißt man die für Pyrazolidine angeblich typische Farbreaktion mit Kaliumdichromat in verdünnter Salzsäure (35).

Zur Strukturaufklärung schien die reduzierende Spaltung der Hydrazinbindung am aussichtsreichsten. Die Addukte erwiesen sich jedoch als überraschend stabil. Nach verschiedenen fehlgeschlagenen Versuchen (vgl. Experimenteller Teil) hydrierte man mit Raney-Nickel in Isopropanol bei etwa 150 Atm. Wasserstoffdruck.
Bei der Hydrogenolyse von XLVI war nach Sprengung der N-N-Bindung LIII als erste Zwischenstufe zu erwarten, die unter Debenzylierung in LIV übergehen sollte. Es zeigte sich jedoch, daß dann auch der ankondensierte Benzolkern hydriert wurde; dem aus dem Isomeren mit Schmp. 187-188° zu 92% gefaßten Produkt dürfte Struktur LV zukommen.
Auch das aus der Hydrogenolyse hervorgehende Anilin wurde zu Cyclohexylamin hydriert. Weitere Folgereaktionen unter Einbeziehung des Lösungsmittels (36-39) (40-42) erklären die Entstehung von Isopropyl-cyclohexyl- und Dicyclohexylamin.
Alle drei Amine wurden gaschromatographisch analysiert und durch Derivate charakterisiert.

Die glatte Hydrierung des Tetrahydro-isochinolin-Gerüstes zur Dekahydrostufe ist nicht ohne Analogie (43).

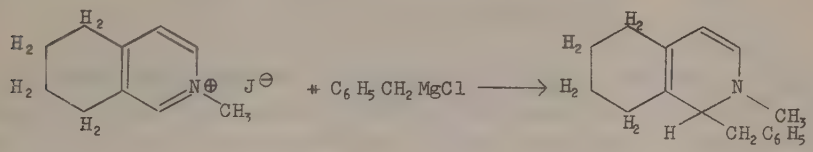
Bei LV dürfte es sich um ein Gemisch verschiedener Stereoisomerer handeln. Das Fehlschlagen aller Versuche, das Produkt in kristalline Derivate zu überführen, ist daher verständlich.



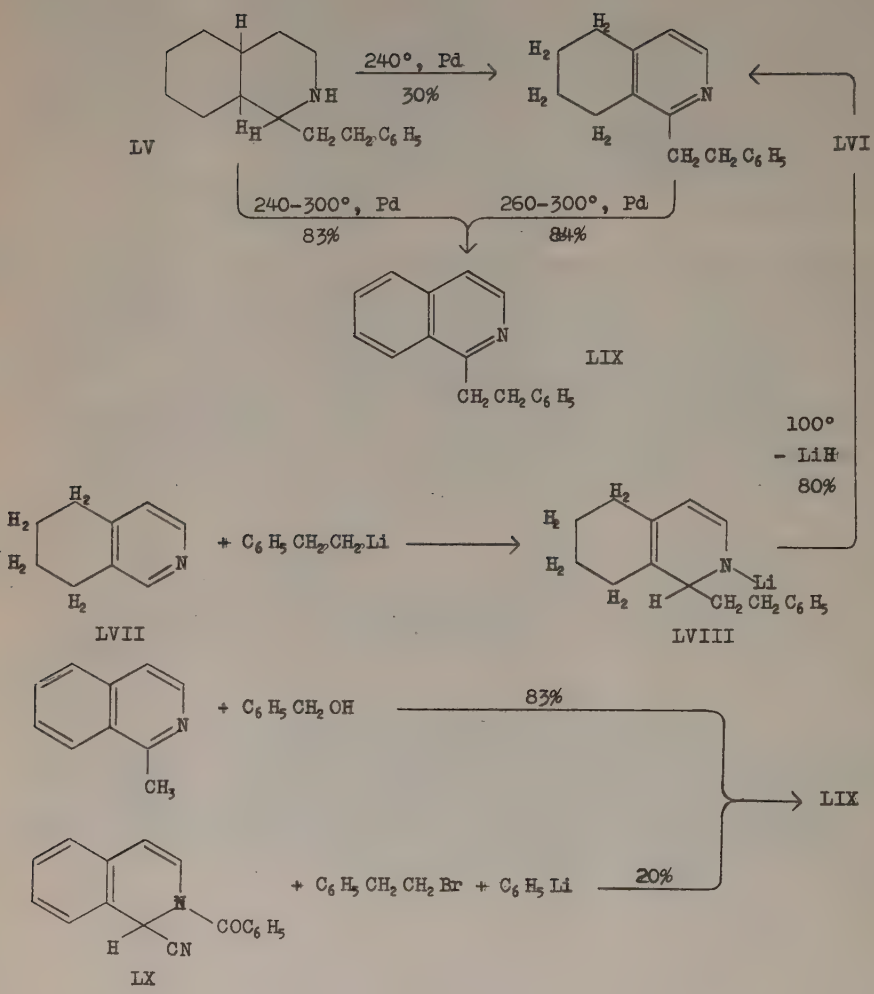
Zur Charakterisierung der Abbauprodukte schien die katalytische Aromatisierung mit Palladium-Mohr nach B.WITKOP (44) geeignet.

Zur Prüfung wurde seine Methode auf die Dehydrierung von 1-Methyl-deka-Hydro-isochinolin angewandt. Es zeigte sich, daß die zunächst entstehende Bz-Tetrahydro-Verbindung leichter weiterdehydriert wird als das Ausgangsmaterial, so daß auch bei frühzeitigem Abbruch der Reaktion neben unverändertem Ausgangsmaterial und der Bz-Tetrahydro-Verbindung größere Mengen 1-Methyl-isochinolin gefaßt wurden.
Immerhin ließ sich LV unter geeigneten Bedingungen in 30% Ausbeute zu LVI dehydrieren.

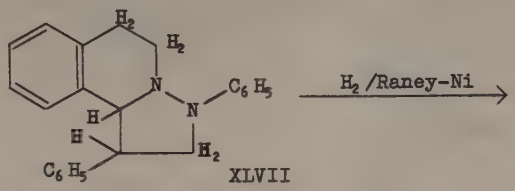
LVI wurde dem Schema S.36 gemäß unabhängig synthetisiert (vgl. dazu (45)). ß-Phenäthyl-lithium reagierte bei Raumtemperatur mit Bz-Tetrahydro-isochinolin LVII (46) zu LVIII, aus welchem durch anschließendes zweistündiges Erhitzen auf 100° unter Lithiumhydrid-Abspaltung 80% LVI hervorgingen, identisch mit dem Abbauprodukt von XLVI.
Bemerkenswert ist die ausschließliche Isolierung des 1-substituierten Bz-Tetrahydro-isochinolins. Auch R.GREWE (46, 47) beschreibt in einem ähnlichen Fall nur die 1-substituierte Verbindung:



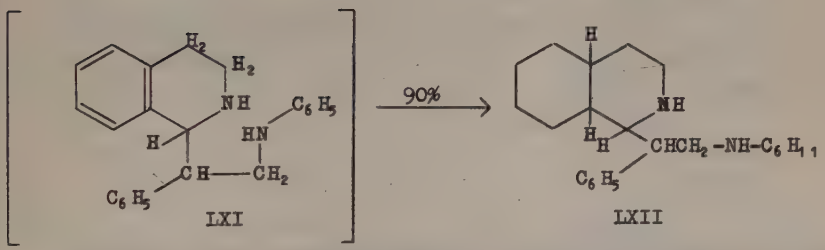
Unter energischeren Bedingungen ließen sich sowohl LV als auch LVI zu 1-(ß-Phenyläthyl)-isochinolin (LIX) dehydrieren. Dessen Synthese gelang durch Umsetzung von 1-Methyl-isochinolin mit Benzylalkohol (48) sowie nach BOEKELHEIDE (49) durch Einwirkung von ß-Phenyl-äthylbromid/Lithiumphenyl auf die REISSERT-Verbindung LX.


240°, Pd
30%
LV
LVI
240-300°, Pd
83%
260-300°, Pd
84%
LIX
100°
- LiH
80%
+ C6H5CH2CH2Li
LVII
LVIII
+ C6H5CH2OH
83%
LIX
+ C6H5CH2CH2Br + C6H5Li
20%
LX

Auch nach der Hydrierung des isomeren Styrol-Adduktes mit Schmp. 125-126° (XLVII) isolierte man nicht LXI, sondern die weiterhydrierte Verbindung LXII.



XLVII

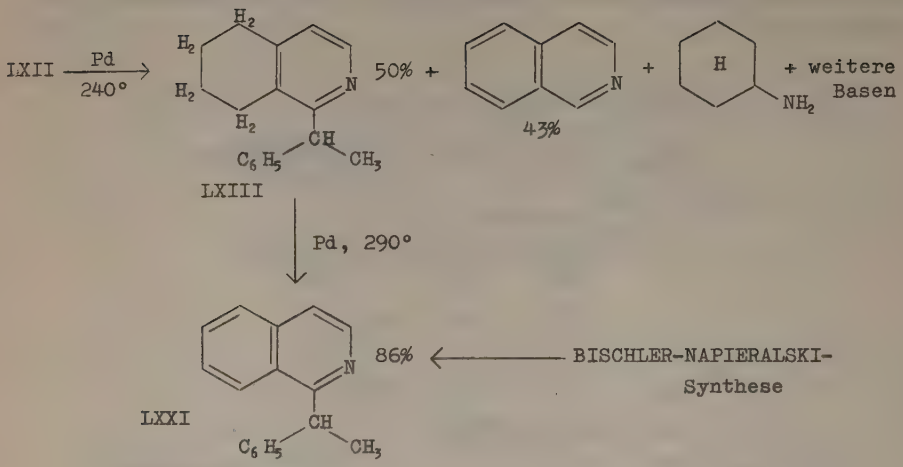


LXI LXII

Bei der Aromatisierung von LXII mit Palladium-Mohr trat bei 240° rasche Fragmentierung zu 1-(α-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LXIII), Isochinolin und Cyclohexylamin ein; daneben waren weitere Basen sowie Ammoniak entstanden.

Es müssen mindestens zwei Reaktionen nebeneinander abgelaufen sein:
1) Spaltung der C-N-Bindung in der Seitenkette;
2) Abspaltung des Substituenten in Stellung 1 unter Lösung einer C-C-Bindung.

Da LXIII thermisch stabil ist, kann es nicht für die Bildung von Isochinolin verantwortlich sein.
Thermische C-N-Spaltungen bei Aminen unter Palladium-Katalyse sind ungewöhnlich, aber nicht unbekannt (50, 51).

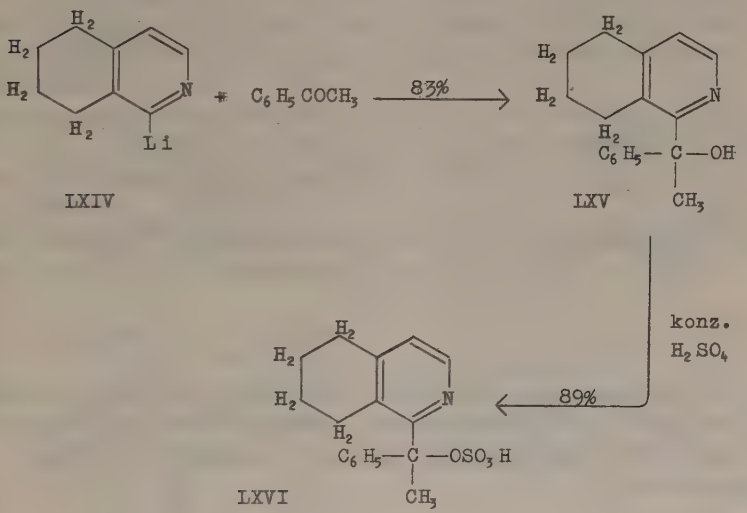


Folgende Testreaktion bestätigt den vorgeschlagenen Reaktionsablauf: Beim Erhitzen eines Gemisches von 1-Methyl-dekahydro-isochinolin und Cyclohexyl-ß-phenäthylamin (52) mit Palladium-Mohr auf 210° trat rasch Spaltung zu Cyclohexylamin ein. Das Dekahydro-isochinolin dient offenbar als Wasserstoffdonator. Ohne Palladium trat Zersetzung selbst bei 260° nicht ein.

Auch die Abspaltung der 1-Benzyl-Seitenkette bei der Aromatisierung ist nicht ohne Analogie: 9-Benzyl-desoxyberberin ergibt bei 240° mit Palladium das Berberiniumkation und Toluol (53).

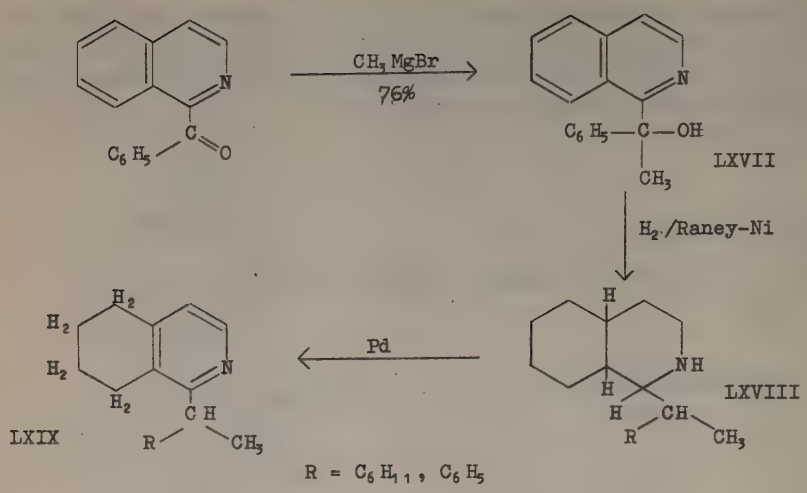
LXIII konnte nicht analog LVI synthetisiert werden, da α-Methyl-benzyllithium (54) nicht mit Bz-Tetrahydro-isochinolin reagierte; nur 6.5-14% Lithiumhydrid wurden abgespalten, und neben 75% Ausgangsmaterial isolierte man sauerstoffhaltige Nebenprodukte.

Auch zwei weitere Syntheseversuche scheiterten:
1-Lithium-Bz-tetrahydro-isochinolin LXIV (55) lieferte zwar glatt Carbinol LXV, das sich jedoch nicht in LXIII überführen ließ; z.B. bildete sich mit konzentrierter Schwefelsäure anstelle des erwarteten Olefins (vgl. 56) der saure Schwefelsäureester LXVI.

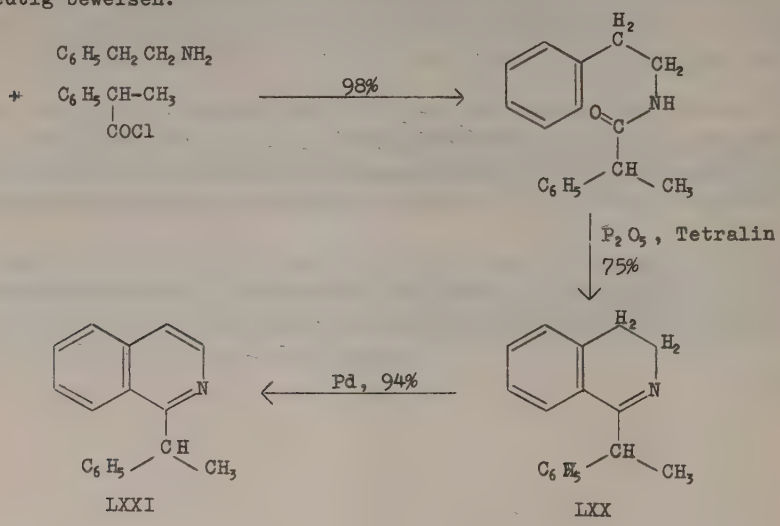


Aus 1-Benzoylisochinolin (49) ließ sich das Carbinol LXVII darstellen, doch wurden bei der anschließenden Hydrierung auch die Phenylgruppen angegriffen, und die Rearomatisierung mit Palladium führte lediglich zu Gemischen von LXIX, bei denen die α-Phenylgruppe teilweise hydriert war.

Als Fehlschlag erwies sich auch ein Versuch, LXVII durch vorsichtige katalytische Hydrierung in LXXI zu überführen.



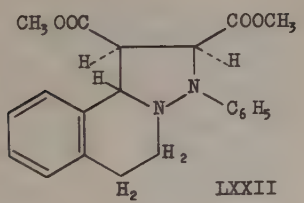
Die Konstitution des Styroladduktes XLVII ließ sich jedoch durch Aromatisierung von LXIII zu 1-(α-Phenyläthyl)-isochinolin (LXXI) und dessen Synthese aus Hydratropasäureschlorid (57) nach BISCHLER-NAPIERALSKI eindeutig beweisen.



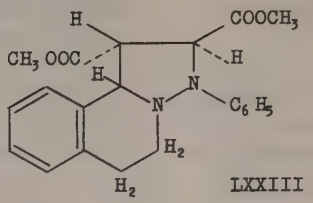
3.223 α,ß-Ungesättigte Carbonylverbindungen und Nitrile

Die Flankierung des Äthylensystems durch eine Carbonyl- oder Nitril-Funktion hat eine wesentliche Steigerung der dipolarophilen Aktivität zur Folge. Ganz allgemein hat sich gezeigt, daß jegliche Konjugation die Acceptorqualität eines Dipolarophils steigert. So zählen etwa Acryl- und Fumarsäureester zu den aktivsten Olefinen überhaupt. Sperrige Substituenten in α, doch auch in ß-Stellung haben hemmenden Einfluß und bewirken z.B. die erheblich geringere Aktivität des Zimtsäureäthylesters.
Zur Darstellung der Addukte mag man sich der Methoden A - C (S.25) bedienen, doch erhält man beim Arbeiten mit den Hexahydrotetrazinen im allgemeinen die besten Ausbeuten.

Mit Malein- und Fumarsäure-dimethylester sowie Acrylnitril bildeten sich bereits bei Raumtemperatur die Addukte LXXII - LXXIV.

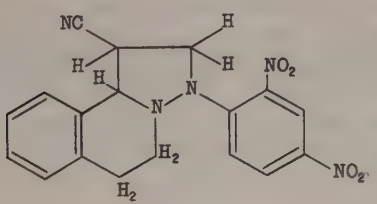


LXXII

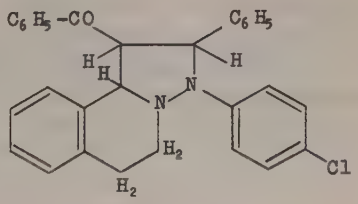


LXXIII

Nach dem Prinzip der cis-Addition muß den Malein- und Fumarester-Addukten die angegebene Struktur zukommen. Ein endgültiger Beweis steht allerdings noch aus.



LXXIV



LXXV

Aus Benzalacetophenon und XII erhielt man bei 100° das Addukt LXXV (Additionssinn unbekannt); unter gleichen Bedingungen wurde mit VI das Dipolarophil fast quantitativ zurückgewonnen . Die geringere Reaktivität von VI dürfte mit der stärkeren Mesomeriestabilisierung der negativen Ladung durch die Nitrogruppen zusammenhängen.

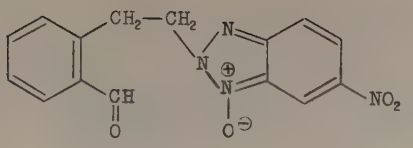
Äthylcinnamat, Mesityloxyd und Benzalaceton reagierten mit VI nach Methode A bei Raumtemperatur nicht, bei längerem Erhitzen der Ansätze auf 130° trat völlige Verharzung ein.
Alle drei Verbindungen reagieren dagegen, wie mittlerweile gezeigt wurde (12), mit dem reaktiveren Azomethin-imin aus XV.

Bei den Versuchen, eine Addition des 1.3-Dipols an Cumarin und Phenanthren zu erzwingen, isolierte man lediglich Verbindungen unbekannter Konstitution ("Isotetrazine" von S.24).

Dipolarophil	Methode	Reaktionstemp. °C	Reaktionszeit Stdn.	Lsm.	Addukt Formel	Addukt % d.Th.	Addukt Schmp.°C
Maleinsäure-dimethylester	A	20	48	DMF	LXXII	45	156.5
Fumarsäure-dimethylester	A	20	48	"	LXXIII	45	96.5-97.5
Acrylnitril	A	20	15	"	LXXIV	81	214.5
Benzalacetophenon	B	100	1	"	LXXV	72.5	190

Tab. 5, Addukte mit α,ß-ungesättigten Carbonylverbindungen und Acrylnitril

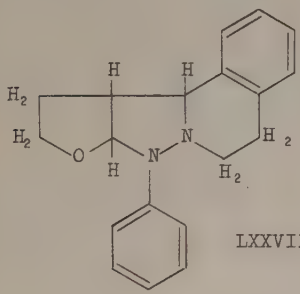
Beim Erwärmen von VI (+ Pyridin) mit reaktionsträgen Dipolarophilen auf etwa 70° trat eine Ausweichreaktion ein, und man isolierte in hoher Ausbeute das Benzotriazol-oxyd LXXVI, dessen Struktur von R.GRASHEY aufgeklärt wurde (58).



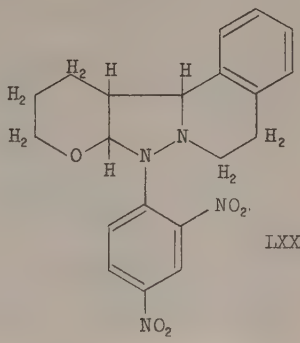
LXXVI

3.224 Enamine und Enoläther

Die cyclischen Enoläther 2.3-Dihydrofuran und 2.3-Dihydropyran erwiesen sich gegenüber Phenyl-hexahydrotetrazin XV als recht reaktionsträge Dipolarophile. Während man mit Dihydrofuran immerhin 64% Addukt (LXXVII, Orientierung ungeklärt) erhielt, konnte bei Umsetzung mit dem 6-Ring-Homologen nur unverändertes Tetrazin isoliert werden. Bemerkenswert ist, daß beide Dipolarophilen relativ glatt mit nitrophenyl-substituierten Azomethin-iminen reagierten (12). So erhielt man auch aus VI mit Dihydropyran 30% LXXVIII.



LXXVII



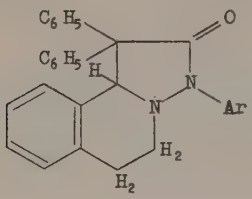
LXXVIII

Bei Raumtemperatur setzten sich auch Enamine und Keten-diäthylacetal nicht mit den Hydrazoniumsalzen XII und XIII sowie dem Hexahydrotetrazin XIV um. Versuchte man, die Reaktion durch Temperatursteigerung zu erzwingen, so trat weitgehende Verharzung ein. Bemerkenswert glatt reagieren verschiedene Enamine und auch das Ketenacetal mit p-nitrophenyl-

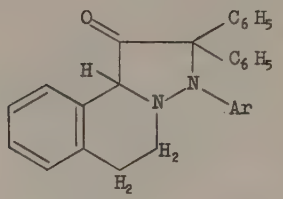
substituierten Azomethin-iminen (12), doch gelangen auch mit XIII und XV mittlerweile einige Umsetzungen (12).
Offensichtlich setzen sich "elektronenreiche" Dipolarophile wie Enamine und Enoläther besonders glatt mit den durch Einführung von Nitrogruppen an Elektronen "verarmten" Azomethin-iminen um. Den gleichen Effekt beobachtet man auch bei 1.3-Dipolaren Additionen der Azide (59).

3.23 C=C-Doppelbindungen kumulierter Systeme

Die Allen-Verbindungen n-Heptadien-1.2 und 1-Cyclohexyl-pentadien-1.2 reagierten bei Raumtemperatur nicht. Unter energischen Bedingungen erhielt man farblose Öle, die nicht kristallisierten.
Diphenylketen gehört dagegen zu den besten Dipolarophilen und setzt sich mit den verschiedensten Azomethin-iminen bei Raumtemperatur exotherm um.

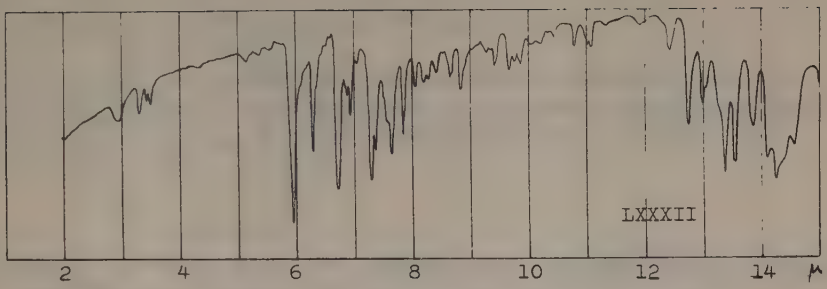


LXXIX (Ar = 2.4(NO_2)$_2$-C_6H_3)
LXXX (Ar = pNO_2-C_6H_4)
LXXXI (Ar = pCl-C_6H_4)
LXXXII (Ar = C_6H_5)



LXXXIII

Den Addukten muß Struktur LXXIX - LXXXII zukommen, da die Frequenzänderung der infraroten Carbonylabsorption (Tab. 6) in Abhängigkeit von der Substitution der N-Arylgruppe bei den isomeren Pyrazolidon-4-Derivaten LXXXIII nicht verständlich wäre. Eine Erhöhung der Frequenz der Carbonylschwingung durch elektronenanziehende Gruppen am Stickstoff ist dagegen bei Aniliden (60) und Harnstoffen (61) wohlbekannt.



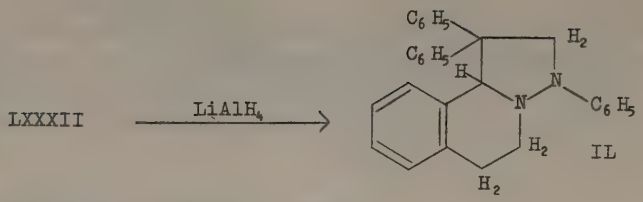
Eine Strukturzuordnung aus den Absolutwerten der Frequenz ist nicht möglich, da 5-Ring-Ketone und die mit den Addukten vergleichbaren γ-Lactame im gleichen Bereich absorbieren (60).

Dipolarophil	Azomethinimin Ar =	Methode	°°C	Addukt Formel	% d.Th.	Schmp. °C	Lage der C=O-Bande /cm
Diphenylketen	$(NO_2)_2C_6H_3$	A	20	LXXIX	100	242.5-243	1720
"	$pNO_2-C_6H_4$	A	20	LXXX	74	199-199.5	1708
"	$pCl-C_6H_4$	C	20	LXXXI	97	198-199	1705
"	C_6H_5	C	20	LXXXII	88	203	1687
Diphenylketen-N-phenylimin	$pCl-C_6H_4$	C	80	LXXXIV	81	218	--

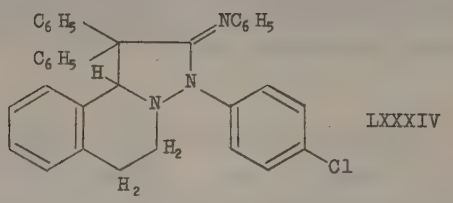
°° = Reaktionstemperatur

Tab. 6, Additionen an kumulierte C=C-Doppelbindungen

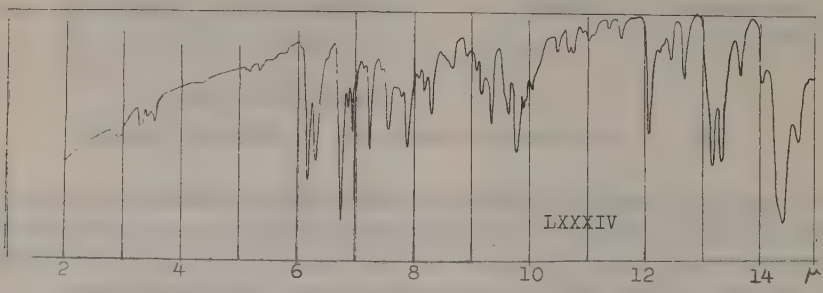
Auch chemische Befunde stützen die vorgeschlagene Struktur. So konnte R.GRASHEY (12) LXXXII mit Lithium-aluminium-hydrid in das as-Diphenyläthylen-Addukt IL überführen. Die glatte Reduktion der C=O- zur CH_2-Gruppe ist mit Struktur LXXXII, nicht dagegen mit LXXXIII vereinbar.



Diphenylketen-N-phenylimin reagierte mit XIV nicht mehr bei Raumtemperatur, doch ließ sich die Umsetzung glatt bei höherer Temperatur durchführen. Aus Analogiegründen wird dem Addukt Struktur LXXXIV zuerteilt.



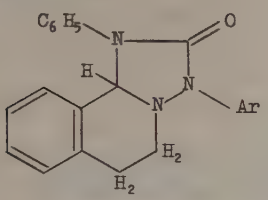
Eine starke Bande bei 1627/cm ist wohl der exocyclischen C=N-Doppelbindung zuzuschreiben.



3.3 Additionen an die C=N-Doppelbindung kumulierter Systeme

3.31 Isocyanate, Senföle und Kaliumselenocyanat

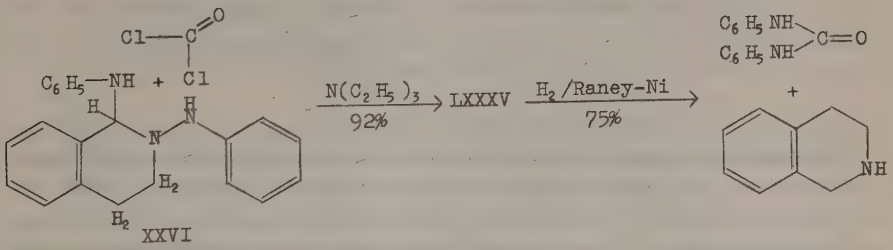
Phenylisocyanat ist ebenso additionsfreudig wie Diphenylketen. Den quantitativ isolierten Addukten kommen die Strukturen LXXXV bzw. LXXXVI zu, die durch Abbau und Synthese gesichert sind.



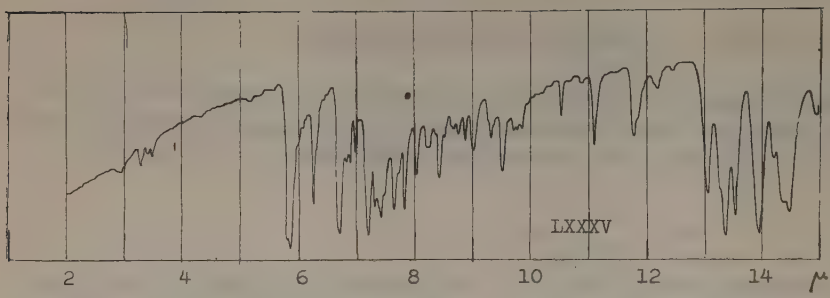
LXXXV (Ar = C_6H_5)

LXXXVI (Ar = pCl-C_6H_4)

LXXXV ließ sich durch Druckhydrierung mit Raney-Nickel in t-Butanol zu Py-Tetrahydro-isochinolin und sym-Diphenylharnstoff abbauen.
Durch Umsetzung des Anilinadduktes XXVI mit Phosgen und Triäthylamin ließ sich LXXXV auch auf unabhängigem Wege bereiten. Da kein Carbanilid gefunden wurde, scheidet eine Rückspaltung von XXVI unter den milden Reaktionsbedingungen aus.

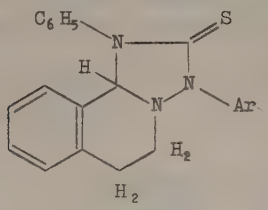


Die infrarote Carbonylschwingung bei 1710/cm befindet sich im Einklang mit 5-gliedrigen Harnstoff-Ringen (z.B. N.N'-Diphenyl-äthylenharnstoff bei 1700/cm). Offenkettige Harnstoffe absorbieren bei niedrigeren Wellenzahlen, z.B. sym-Diphenylharnstoff bei 1640/cm.



Chlorsulfonyl-isocyanat reagiert mit XIV und XV sehr heftig unter Bildung kristalliner Produkte, die jedoch nicht umkristallisiert werden konnten; mit Anilin oder Äthanol entstanden nur ölige Derivate.

Phenylsenföl benötigte etwas erhöhte Temperatur; den Addukten kommt Formel LXXXVII/LXXXVIII zu.



LXXXVII (Ar = C_6H_5)

LXXXVIII (Ar = pCl-C_6H_4)

Der Synthese des Phenylisocyanat-Adduktes entsprechend können 75% LXXXVIII aus XXVII und Thiophosgen/Triäthylamin gewonnen werden, doch ist wegen der geringeren Reaktionsfähigkeit von Thiophosgen zweitägige Einwirkung bei Raumtemperatur nötig. Die Reaktion stellt keinen eindeutigen Strukturbeweis dar, da folgender Reaktionsablauf nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann:

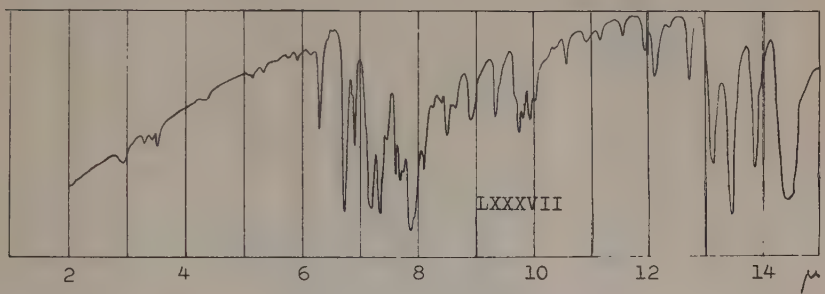
XXVII $\rightleftharpoons$ XIIa + Anilin;

Anilin + $S{=}CCl_2$ $\longrightarrow$ C_6H_5-N=C=S + 2 HCl;

C_6H_5NCS + XIIa $\longrightarrow$ LXXXVIII

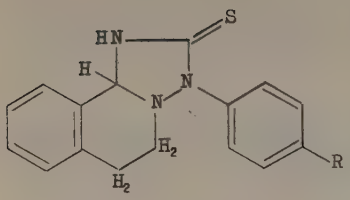
Versuche zur Überführung von LXXXVII in LXXXV mit gelbem Quecksilberoxyd, Natriumperoxyd oder wasserhaltigem Triäthylamin blieben erfolglos, wie das für N.N'-tetrasubstituierte Thioharnstoffe zu erwarten war (62, 63).

Die Addukte zeigen im IR-Spektrum starke Banden bei 1265/cm (LXXXVII) bzw. 1260/cm (LXXXVIII), die mit Vorbehalt der C=S-Absorption zugeordnet seien (65).

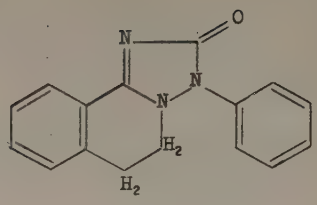


Bei Umsetzung der Hydrazoniumsalze XII und XIII mit Kaliumrhodanid bzw. Kaliumselenocyanat (Methode D) werden Verbindungen isoliert, die sich formal durch 1.3-Addition des Rhodanwasserstoffs bzw. des Selenocyanwasserstoffs an die Azomethin-imine XIIa und XIIIa gebildet haben.

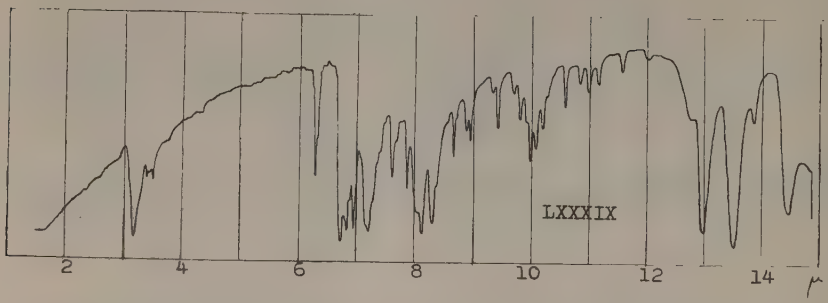
Bei Umsetzung mit Kaliumrhodanid erhielt man LXXXIX bzw. XC. Spektrale Daten (Fehlen der charakteristischen Thiocyanatbande im IR-Spektrum) und chemisches Verhalten lassen sich nur mit der angegebenen Struktur vereinbaren.
LXXXIX läßt sich mit gelbem Quecksilberoxyd in XCI überführen (94%). Bei der Einwirkung von Benzylbromid erhält man XCII, das unabhängig dargestellt wurde (12).

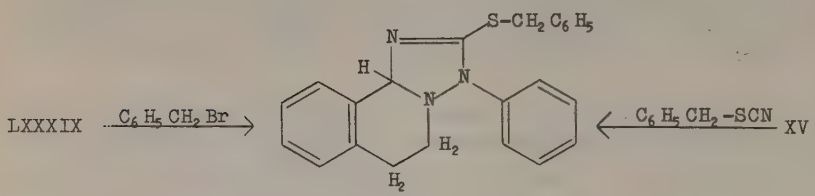


LXXXIX (R = H)
XC (R = Cl)



XCI

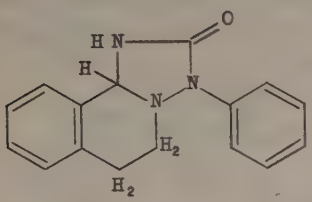




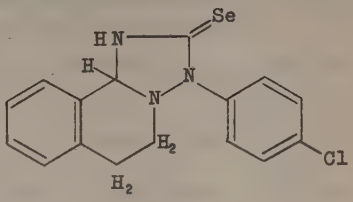
XCII

XCI ist nicht identisch mit dem aus XIII und Kaliumcyanat dargestellten XCIII (28). XCI zeigt wie XCIII im IR-Spektrum die C=O-Bande cyclischer Harnstoffderivate bei 1700/cm, dagegen keine NH-Absorption.
XCIII ließ sich mit gelbem Quecksilberoxyd nicht in XCI überführen.

Bei analoger Umsetzung des Hydrazoniumbromids XII mit Kaliumselenocyanat erhielt man eine farblose Verbindung, der aus Analogiegründen Struktur XCIV zugeschrieben wird.



XCIII



XCIV

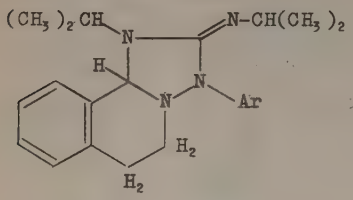
Dipolarophil	Methode	Reaktionstemp. °C	Reaktionszeit Stdn.	Lsm.	Formel	% d.Th. Addukt	Schmp.°C
Phenylisocyanat	C	20	2	DMF	LXXXV	100	147
"	B,C	20	2	"	LXXXVI	100	176-177
Phenylsenföl	C	70-80	10"	"	LXXXVII	90	213
"	C	100	10"	C_6H_6	LXXXVIII	90	175
Kaliumrhodanid	D	20	15	C_2H_5OH	LXXXIX	78	177
"	D	20	15	"	XC	84	183.5
Kaliumselenocyanat	D	20	24	CH_3CN	XCIV	62	171.5-172.5 (Zers.)
Diisopropyl-carbodiimid	B	90	4	DMF	XCVI	87.5	146.5-147
"	B	90	4	"	XCV	73	100.5-101.5

" = Minuten

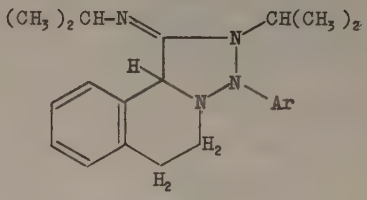
Tab. 7, Additionen an kumulierte C=N-Doppelbindungen

3.32 Additionen an Carbodiimide

Auch Di-isopropyl-carbodiimid reagierte mit XII und XIII unter milden Bedingungen. Es wurden ausschließlich Monoaddukte erhalten.

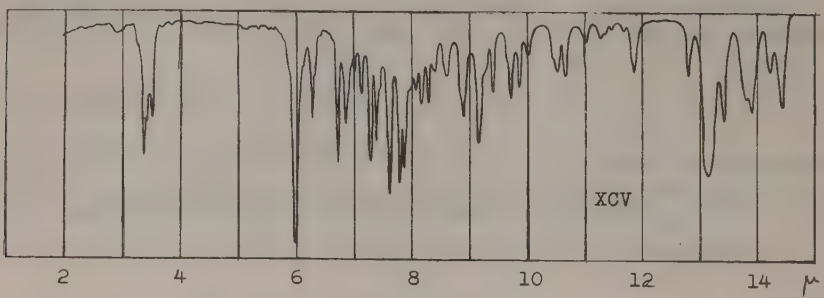


XCV (Ar = C_6H_5)
XCVI (Ar = pCl-C_6H_4)



XCVII

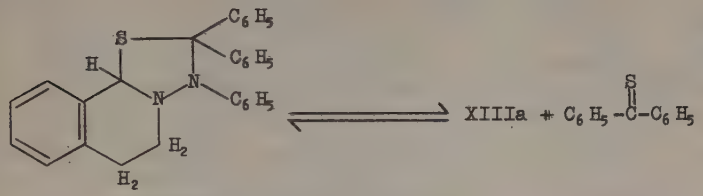
Ein Konstitutionsbeweis steht noch aus, doch sind die Formeln XCV und XCVI wahrscheinlich. Die Schließung zweier CN-Bindungen im Zuge der Bildung von XCV bedeutet einen wesentlich höheren Gewinn an σ-Bindungsenergie als die einer CC- und einer NN-Bindung, welche bei XCVII erforderlich wäre. Die Qualität der neu zu schließenden Bindungen ist ganz allgemein von wesentlicher Bedeutung für die Orientierung des Addenden bei 1.3-Dipolaren Additionen.
Eine starke Bande im IR-Spektrum bei 1680/cm darf wohl der exocyclischen C=N-Doppelbindung zugeschrieben werden; (60) gibt für Guanidine 1689 - 1857/cm an.



Verbindungen vom Typ XCV konnten nicht aus den Anilinaddukten (z.B. XXVI) und Phenyl-isonitril-dichlorid dargestellt werden.

3.4 Additionen an die C=S-Doppelbindung

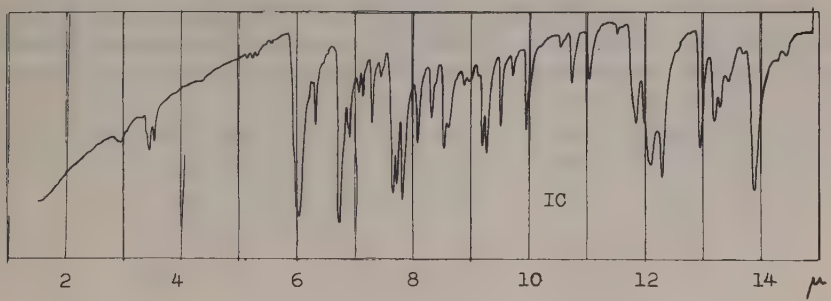
C=S-Doppelbindungen reagieren überraschend glatt mit einer Vielzahl 1.3-dipolarer Systeme. So erhält man aus dem Hexahydrotetrazin XV mit Thiobenzophenon schon bei Raumtemperatur 65% des Adduktes XCVIII.



XCVIII

Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit der XCVIII in Umkehrung seiner Bildungsweise zerfällt.
Bei längerem Aufbewahren der durch freies Thiobenzophenon blau gefärbten Lösungen tritt Rückspaltung unter Abscheidung von XV ein. Temperaturerhöhung begünstigt diese Reaktion.
Hier wurde zum ersten Male ein Beispiel für die Reversibilität der 1.3-Addition gefunden.

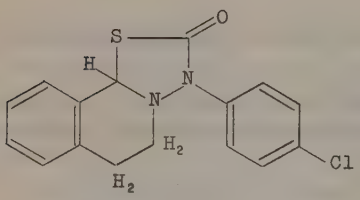
Bei 7-stündigem Schütteln einer Suspension von XIV in Dimethyl-formamid in einer Kohlenoxysulfid-Atmosphäre erhielt man 80% des Adduktes IC. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 1665/cm und beweist damit die Addition an die C=S-Bindung. Auch IC ist recht labil und wird in Lösung oberhalb 50° quantitativ gespalten.



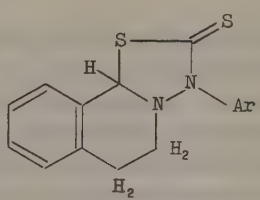
Auch Schwefelkohlenstoff ist ein sehr aktiver Dipolarophil. Schon bei Raumtemperatur bilden sich die gelben Addukte C und CI (Tab. 8).

Dipolarophil	Metho-de	Reaktions-temp. °C	Reaktions-zeit Stdn.	Lsm.	Addukt Formel	% d.Th.	Schmp.°C
Thiobenzophenon	C	20	1	C_6H_6	XCVIII	65	147.5-149.5
Kohlenoxysulfid	C	20	7	DMF	IC	80	155-156
Schwefelkohlenstoff	B	46	5	"	C	88.5	178-179
"	B	46	5	"	CI	91	176-177
"	C	20	15	"	CI	90	"

Tab. 8, Additionen an C=S-Doppelbindungen



IC



C (Ar = C_6H_5)
CI (Ar = pCl-C_6H_4)

Die reduktive Entschwefelung von C mit Raney-Nickel (66, 67) in wasserhaltigem oder wasserfreiem Tetrahydrofuran nach (68) führte zu einem komplexen Basengemisch, dessen leichtflüchtige Anteile gaschromatographisch als Anilin und N-Methyl-anilin erkannt wurden. Das Auftreten des letzteren ist beweisend für den Richtungssinn der Addition.
Die Struktur von C wurde von R.GRASHEY (12) endgültig gesichert. Lithium-aluminium-hydrid überführte C in CII, das unabhängig dargestellt wurde.

CII

B. EXPERIMENTELLER TEIL

4. Hydrazoniumsalze und Hexahydrotetrazine

4.1 Darstellung der Hydrazoniumsalze

N-Anilino-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (XIII)

Die Lösungen von 20.0 g frisch destilliertem Phenylhydrazin (185 mMol) in 80 ccm Äthanol und 40.0 g o-(ß-Bromäthyl)-benzaldehyd (188 mMol) (64) in 50 ccm Alkohol wurden unter Zusatz von einigen Tropfen Eisessig vereinigt. Die nach einigen Minuten unter Rotfärbung eintretende exotherme Reaktion wurde durch kurzes Aufkochen zu Ende geführt. Man engte i.Vak. auf 1/3 des Volumens ein und saugte das auskristallisierte Hydrazoniumsalz ab: Nach Umlösen aus Acetonitril 29.2 g mit Schmp. 145-146°. Weitere 17.0 g mit Schmp. 142-145° (zusammen 81%) erhielt man durch Einengen der Alkohol-Mutterlauge mit Acetonitril und einmaliges Rekristallisieren des Rohmaterials.

Die Analysenprobe wurde aus Acetonitril umkristallisiert: Gelbe büschelige Nadeln und Prismen mit Schmp. 147-148°.

(S 5) 3.242 mg Substanz, 7.040 mg CO_2, 1.410 mg H_2O
4.896 mg Substanz, 0.409 ccm N_2 bei 23° und 719 Torr

$C_{15}H_{15}BrN_2$ (303.2)	ber.	C 59.42	H 4.99	N 9.24
	gef.	C 59.26	H 4.87	N 9.11

Bromid-Bestimmung mit Silbernitrat-Lösung:
$Br^{\ominus}$ ber. 26.36; gef. 24.57

Die Andeutung eines "zweiten Schmelzpunktes" bei 124° auch beim analysenreinen Produkt mag auf eine Phasenumwandlung zurückzuführen sein.

N-(p-Chlor-anilino)-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (XII)

30.0 g p-Chlor-phenylhydrazin (210 mMol) (69) und 45.0 g o-(ß-Bromäthyl)-benzaldehyd (211 mMol) wurden wie für XIII beschrieben umgesetzt. Man erhielt 70.5 g XII (94%) mit Schmp. 148-150°. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril schmolzen die derben, tieforangen Prismen bei 156-157°.

(S 4) 3.272 mg Substanz, 6.350 mg CO_2, 1.160 mg H_2O
4.058 mg Substanz, 0.294 ccm N_2 bei 22° und 724 Torr
319.0 mg Substanz, 9.07 ccm n/10 $AgNO_3$ (F = 1.03)
$C_{15}H_{14}BrClN_2$ (337.7) ber. C 53.35 H 4.18 N 8.30 Br 23.67
gef. C 52.96 H 3.97 N 7.99 Br 23.40

N-(p-Nitro-anilino)-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (XI)
Die Verbindung wurde nach (12) dargestellt.

N-(2'.4'-Dinitro-anilino)-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (VI)
Die Verbindung wurde nach (10) dargestellt.

4.2 Hexahydro-tetrazine

4.21 Darstellung

7.15-Diphenyl-Py-octahydro-diisochinolino[1.2-c:1'.2'-f] symm.hexahydro-tetrazin (XV)
50.0 g XIII (165 mMol) wurden unter leichtem Erwärmen in 180 ccm Dimethylformamid gelöst. Nach Vermischen mit 30 ccm Triäthylamin (218 mMol) fiel ein schwach brauner Niederschlag von XV und Triäthyl-ammoniumbromid aus. Man bewahrte über Nacht auf, saugte dann ab und digerierte gründlich mit Wasser: 27.8 g XV (76%) als gelbliches Kristallpulver mit Schmp. 175° (Zers.). Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid/Cyclohexan bei 175.5-176° (Zers.).

(Ph-D) 3.690 mg Substanz, 10.817 mg CO_2, 2.110 mg H_2O
2.881 mg Substanz, 0.332 ccm N_2 bei 25° und 717 Torr
$C_{30}H_{28}N_4$ (444.6) ber. C 81.05 H 6.35 N 12.60
gef. C 80.00 H 6.40 N 12.45

Mol.-Gew. (kryoskopisch, Bromoform): 500 (Konzentration 21.0 mMol/l)
495 (29.5 mMol/l)
(ebullioskopisch, Chloroform): 432 (9.8 mMol/l), 445 (18.1 mMol/l)
440 (26.0 mMol/l), 445 (28.2 mMol/l), 450 (33.0 mMol/l)

7.15-Di-(p-chlor-phenyl)-Py-octahydro-diisochinolino[1.2-c:1'.2'-f]symm. hexahydro-tetrazin (XIV)

Eine Lösung von 20.0 g XII (59.3 mMol) in 50 ccm Dimethylformamid wurde mit 10.0 ccm Triäthylamin (72.5 mMol) versetzt; rasch vorübergehende Rotfärbung. Nach 2 Stunden saugte man ab und arbeitete wie für XV beschrieben auf. 13.20 g XIV (87%) als blaßgelbes Kristallpulver, Bräunung ab 160°, Schmp. 166-167° (Zers.).

Zur Reinigung wurde in Methylenchlorid gelöst und mit Cyclohexan eingeengt. Farbloses feinkristallines Pulver mit Schmp. 175° (Zers.)

(D 1) 3.290 mg Substanz, 8.438 mg CO_2, 1.540 mg H_2O
3.081 mg Substanz, 0.303 ccm N_2 bei 24° und 724 Torr

$C_{30}H_{26}Cl_2N_4$ (513.4) ber. C 70.17 H 5.10 N 10.91
gef. C 69.99 H 5.24 N 10.77

Mol.-Gew. (kryoskopisch, Bromoform): 540 (Konzentration 19.5 mMol/l)
551 (23.2 mMol/l)

Auch durch 15-stdg. Schütteln einer Lösung von XII in abs.Äthanol mit geglühtem Kaliumcarbonat oder Zutropfen von Natronlauge zur wässrigen Lösung des Hydrazoniumsalzes konnte XIV erhalten werden.

Die Hexahydro-tetrazine XIV und XV sind in den meisten Solventien nur sehr wenig löslich. Lediglich in Halogenkohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, ist die Löslichkeit etwas größer. Erhitzt man die Lösungen, so tritt reversibel Thermochromie auf. Auch in den günstigen Lösungsmitteln bleibt die Löslichkeit unter 0.5%.

4.22 Messung des Dipolmoments von XIV

Zur Berechnung diente die DEBYE-Gleichung in der vereinfachten Form:

$$\mu = 0.01281 \cdot \sqrt{(P_2 - R_2) \cdot T}$$

Die Molpolarisation P_2 wurde aus der Dichte/Molenbruch-Funktion sowie der Dielektrizitätskonstanten/Molenbruch-Funktion nach G.HEDESTRAND (70) bestimmt, die Molrefraktion aus den Bindungsinkrementen (71) errechnet.

Die HEDESTRANDsche Näherungsformel für die Molpolarisation bei unendlicher Verdünnung (70)

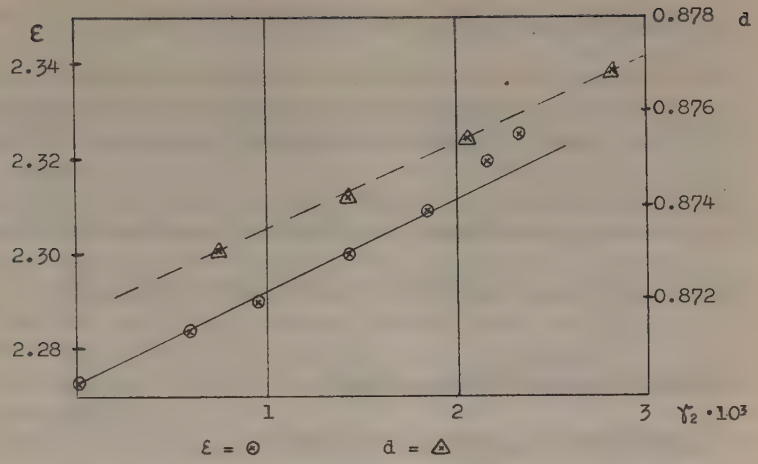
$$P_{2\infty} = \frac{3\,M_1}{d_1\,(\varepsilon_1+2)^2}\left(\frac{\Delta\varepsilon}{\gamma_2}\right)_\infty + \frac{(\varepsilon_1-1)}{(\varepsilon_1+2)}\left[\frac{M_2}{d_1} - \frac{M_1}{d_1^2}\left(\frac{\Delta d}{\gamma_2}\right)_\infty\right]$$

M_1 = Mol.-Gew. des Lösungsmittels
M_2 = Mol.-Gew. der Substanz
ε = DK des Lösungsmittels
d_1 = Dichte des Lösungsmittels
$\left(\frac{\Delta\varepsilon}{\gamma_2}\right)_\infty$ = Steigung der DK/Molenbruchfunktion
$\left(\frac{\Delta d}{\gamma_2}\right)_\infty$ = Steigung der Dichte/Molenbruchfunktion

erhält nach Einsetzen der Werte für Benzol die Form:

$$P_2 = 14.693\,(\Delta\varepsilon/\gamma_2)_\infty + 0.3409\,M_2 - 30.49\,(\Delta d/\gamma_2)$$

Die Beschreibung der verwendeten Apparatur und des Meßvorgangs findet sich in (72).
Als Lösungsmittel wurde mehrere Stunden im Umlauf über Natrium getrocknetes Benzol verwendet (73), dem nach (74) der Wert $\varepsilon = 2.2726$ bei 25° für die Dielektrizitätskonstante zukommt.
Die Meßtemperatur betrug 25.000 ± 0.003°.
Zur Ermittlung der Dielektrizitätskonstanten wurde die Substanz jeweils im Meßkölbchen durch Erhitzen in Benzol gelöst und die übersättigte Lösung nach dem Abkühlen und Wägen in die Meßzelle eingegossen. Bei schnellem Arbeiten gelang so die Messung.
Die Dichten wurden in Benzol pyknometrisch bestimmt. $(\Delta\varepsilon/\gamma_2)_\infty$ und $(\Delta d/\gamma_2)$ ermittelte man graphisch; die Linearität der Dielektrizitätskonstanten/Konzentrations-Kurven sowie der Dichte/Konzentrations-Kurven bis auf Abweichungen der ε-Werte für XIV bei Probe Nr.5 und 6 (offenbar durch Feuchtigkeitsspuren) bewies die Anwendbarkeit des Verfahrens.



Abbild. 7, Bestimmung des Dipolmoments von XIV

Substanz	Probe	Einwaage$_{XIV}$ mMol	Einwaage$_{C_6H_6}$ mMol	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ε
XIV	1	0.12367	211.36	0.5848	2.2835
$C_{30}H_{26}Cl_2N_4$	2	0.20780	219.77	0.9447	2.2892
(513.45)	3	0.32584	227.80	1.428	2.2990
$\Delta\varepsilon/\gamma_2$ = 18.74	4	0.39264	212.55	1.844	2.3082
$\Delta d/\gamma_2$ = 1.778	5	0.50579	234.37	2.153	2.3189
	6	0.57085	245.06	2.324	2.3242
P_2 = 396.10					d
	I	0.16438	223.68	0.7344	0.87306
	II	0.33167	232.25	1.426	414
	III	0.47774	232.52	2.050	540
	IV	0.64193	226.81	2.822	680

Tab. 9, Bestimmung des Dipolmoments von XIV

Aus P_2 = 396.10 und R_2 = 145.3 errechnet sich μ_{XIV} = 3.50 D.

4.23 Thermische Zersetzung der Hexahydro-tetrazine

1.00 g XIV wurde bei 180-220° der Zersetzungsdestillation unterworfen. Im Destillat (770 mg) ließ sich 3.4-Dihydro-isochinolin (als Jodmethylat) nachweisen. Außerdem war wahrscheinlich p-Chlor-anilin entstanden.

Bei analoger Thermolyse von 10.0 g XV wurde neben 3.4-Dihydro-isochinolin Anilin isoliert und als Benzol-sulfonsäure-amid charakterisiert.

Die Bildung eines Diaziridins ließ sich nicht nachweisen.

4.3 Reaktionen der Hydrazoniumsalze

4.31 Reaktionen mit nucleophilen Agenzien

N-Anilino-tetrahydro-isochinolin (XVIII)
Eine Lösung von 5.00 g XIII (16.5 mMol) in 100 ccm Methanol wurde mit 626 mg Natrium-borhydrid (16.5 mMol) versetzt. Nach 2 Stdn. ließ man in Wasser einfließen und zog mit Äther aus. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand destilliert: Bei 160-180°/0.01 Torr gingen 3.327 g (89%) gelbes Öl über, das beim Anreiben kristallisierte; schwach gelbliche Kristalle mit Schmp. 79-80°.

(A 102) 3.157 mg Substanz, 9.277 mg CO_2, 2.050 mg H_2O
2.662 mg Substanz, 0.303 ccm N_2 bei 24° und 724 Torr
$C_{15}H_{16}N_2$ (224.3) ber. C 80.32 H 7.19 N 12.49
gef. C 80.19 H 7.26 N 12.46

Das Analysenpräparat (farblose derbe Prismen aus Äthanol) schmolz bei 80°.

Dehydrierung des N-Anilino-tetrahydro-isochinolins
Eine Lösung von 2.50 g Chloranil (9.8 mMol) und 1.996 g XVIII (8.9 mMol) in 220 ccm abs.Benzol wurde 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt; unter rascher Verfärbung begann die Abscheidung von Hydrochinon. Man saugte ab (2.0 g Tetrachlor-hydrochinon, 91%) und arbeitete in der üblichen Weise auf. Bei der Hochvak.-Destillation der Benzolphase trat Zersetzung zu

3.4-Dihydro-isochinolin und Anilin ein. Diaziridin ließ sich nicht isolieren.

Versuch zur Darstellung des Diaziridins XVIIb mittels Phenyl-chloramin
Phenyl-chloramin wird in der Literatur nur einmal erwähnt (75).
Aus 3.0 g Magnesium (125 mMol) und 13.5 g Äthylbromid (125 mMol) bereitete man in 2o ccm Äther eine Grignardlösung, die unter Kühlung allmählich mit 11.6 g Anilin (125 mMol) versetzt wurde. Nun ließ man bei -10° 13.5 g t-Butyl-hypochlorit (125 mMol) (76) in 40 ccm abs.Äther zufließen und gab sofort anschließend 5.0 g (38 mMol) 3.4-Dihydro-isochinolin in 2o ccm abs.Äther zu. Das dunkle schmierige Gemisch wurde abgesaugt und das Filtrat möglichst rasch im Hochvak. destilliert. Das orange Öl, welches bis zu 150° Badtemp./0.001 Torr überging, wurde an basischem Aluminiumoxyd chromatographiert.
Außer 3.4-Dihydro-isochinolin, o- und p-Chlor-anilin sowie cis- und trans-Azobenzol ließ sich nichts isolieren.

Umsetzung von XIII mit Natrium-hydrogensulfid
Eine Suspension von 3.03 g XIII (10.0 mMol) und 560 mg wasserfreiem Natrium-hydrogensulfid (10.0 mMol) in 30 ccm Dimethylformamid wurde über Nacht gerührt; innerhalb einer halben Stunde entfärbte sich das Reaktionsgemisch. Nach Eingießen in 200 ccm Wasser wurde mit Äther und anschließend mit Chloroform extrahiert. Nach vorsichtigem Einengen der organischen Phase wurde abgesaugt: 2.41 g farbloser Nadeln mit Schmp. 155° (Zers.), auf 1-Mercapto-N-anilino-tetrahydro-isochinolin berechnet 94%.
Das Produkt enthielt Schwefel (Elementaranalyse) und zeigte im IR-Spektrum eine NH-Bande bei 3230/cm.
Beim Umkristallisieren trat Zersetzung ein; isoliert wurden 1.87 g XV (85%).

Umsetzung von XII mit Natrium-hydrogensulfid
Eine Mischung von 3.00 g XII (8.9 mMol) in 100 ccm Benzol und 500 mg Natrium-hydrogensulfid (9.0 mMol) in 50 ccm Wasser wurde über Nacht kräftig gerührt. Nach Aufarbeitung der organischen Phase erhielt man lediglich 2.053 g XIV (90%).

4.32 Umsetzung mit aliphatischen Ketonen

2.2-Spirobis-[3-(p-chlor-phenyl)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin] (XIX)

Eine Lösung von 5.00 g XII (14.8 mMol) in 100 ccm Aceton wurde mit 5.0 ccm (36 mMol) Triäthylamin versetzt; rasch vorübergehende Rotfärbung. Nach Aufbewahren über Nacht saugte man vom Triäthyl-ammoniumbromid ab und engte das Filtrat i.Vak. ein. Aus Methylenchlorid/Methanol kamen 3.86 g XIX (94%) mit Schmp. 204° (Zers.).

Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus den genannten Solventien bei 206.5° (Zers.).

(A 136) 3.056 mg Substanz, 8.040 mg CO_2, 1.483 mg H_2O
2.054 mg Substanz, 0.191 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr
115.5 mg Substanz, 4.37 ccm n/10 $AgNO_3$, 15.49 mg Cl

$C_{33}H_{30}Cl_2N_4$ (553.5) ber. C 71.60 H 5.46 N 10.12 Cl 12.81
gef. C 71.80 H 5.43 N 10.13 Cl 13.42

Zur Chloridbestimmung wurde die Probe mit Natriumperoxyd aufgeschlossen.

Die Bestimmung des Dipolmoments erfolgte wie auf S. 57 beschrieben. Aus

$P_2 = 422.97$ und $R_2 = 157.0$

errechnet sich

$\mu_{XIX} = 3.61$. Vgl. S.63.

Mol.-Gew.-Bestimmung (Thermistor-Osmometer): 532, 526.

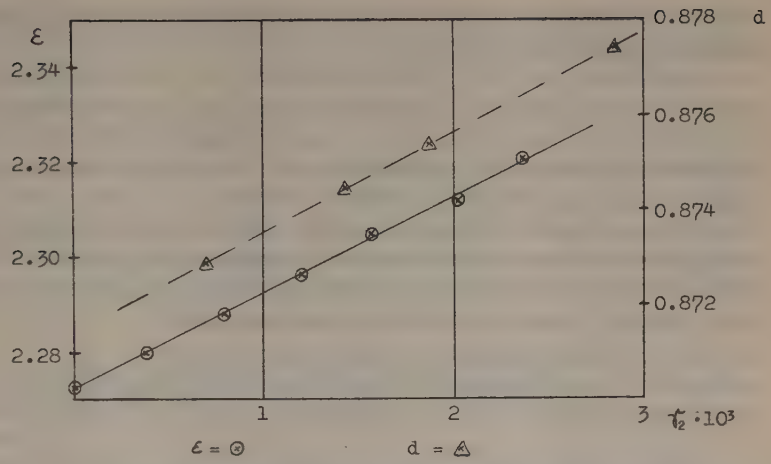
XIX wird durch Säuren hydrolysiert. R.SCHIFFER (27) konnte das XIII entsprechende Pikrat aus dem XIX analogen Reaktionsprodukt zwischen XIII und Aceton isolieren. Die Versuche, Aceton im Hydrolysat nachzuweisen, schlugen in beiden Fällen fehl; mit Dinitro-phenylhydrazin ließ sich kein Hydrazon fassen.

Hexahydro-tetrazin XIV + Aceton

400 mg XIV wurden in 20 ccm Aceton über Nacht unter Rückfluß gekocht. 386 mg (96.5%) wurden unverändert zurückgewonnen.

Arbeitete man unter Zusatz von 50 mg Triäthyl-ammoniumbromid, so erhielt man neben 186 mg XIV (46.5%) 182 mg XIX (42%).

In einem dritten Versuch wurden außer Triäthyl-ammoniumbromid auch 1.00 ccm Triäthylamin zugesetzt: 391 mg (91%) XIX.



Abbild. 8, Bestimmung des Dipolmoments von XIX

Substanz	Probe	Einwaage$_{XIX}$ mMol	Einwaage$_{C_6H_6}$ mMol	$f_2 \cdot 10^3$	ε
XIX	1	0.09142	245.20	0.3726	2.2798
$C_{33}H_{30}Cl_2N_4$	2	0.19656	248.48	0.7904	2.2879
(553.51)	3	0.28689	238.86	1.1996	2.2962
$\Delta\varepsilon/f_2$ = 20.13	4	0.37361	238.64	1.5632	2.3047
$\Delta d/f_2$ = 2.017	5	0.45419	224.18	2.0220	2.3119
	6	0.55861	236.35	2.3580	2.3206
P_2 = 422.97					d
	I	0.14959	216.62	0.6901	0.87288
	II	0.29918	210.08	1.4221	448
	III	0.43359	231.72	1.8678	536
	IV	0.62799	219.39	2.8543	742

Tab. 10, Bestimmung des Dipolmoments von XIX

1-Methyl-2-äthyl-3-(p-chlor-phenyl)-5.6-dihydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolinium-bromid (XXII)

Zu einer Lösung von 5.00 g XII (14.8 mMol) in 50 ccm Diäthylketon wurden 5.0 ccm (36 mMol) Triäthylamin hinzugefügt. In einigen Stdn. kristallisierte neben dem Triäthylammoniumsalz eine farblose Substanz in Prismenbüscheln aus. Nach Aufbewahren über Nacht wurde Triäthylammoniumbromid mit 5.0 ccm Wasser extrahiert.

Aus der organischen Phase wurden nach Einengen i.Vak. 2.87 g XXII (48%) als farbloses stark lichtbrechendes Kristallpulver mit Schmp. 245° (teilw Zers.) isoliert. Die aus Acetonitril/Dioxan (1:1) umkristallisierte Analysenprobe schmolz bei 247° (braune Schmelze).

(A 142) 4.836 mg Substanz, 10.508 mg CO_2, 2.120 mg H_2O
3.535 mg Substanz, 0.220 ccm N_2 bei 25° und 725 Torr

$C_{20}H_{20}BrClN_2$ (403.8)	ber.	C 59.49	H 4.99	N 6.94
	gef.	C 59.30	H 4.90	N 6.80

Es handelt sich um ein Bromid (ionisches Brom).

Im IR-Spektrum findet sich eine mittelstarke Bande bei 1550/cm, die der $C=N^{\oplus}$-Bindung zugeschrieben wird.

Analoge Verbindungen hat R.SCHIFFER (27) mit anderen Ketonen in der Phenyl-Reihe erhalten (ausgehend von XIII).

4.4 Reaktionen der Hexahydro-tetrazine

4.41 Umsetzung mit Säuren

Titrimetrische Bestimmung der Hexahydro-tetrazine

Man zersetzte das Tetrazin mit überschüssiger 0.1 n Salzsäure, bestimmte den p_H-Wert der Lösung und titrierte so lange aus einer Mikrobürette mit 1 n Natronlauge, bis der p_H-Wert um genau eine Einheit gestiegen war. Die Protonenkonzentration war dann um 90% vermindert; addierte man 10% zum gefundenen Wert, so war die überschüssige Säure bestimmt. Die Verdünnung durch die eingebrachte Lauge erhöht den p_H-Wert zu stark, während die bei größerem p_H einsetzende Pufferwirkung einen entgegengesetzten Fehler bewirkt. Bei einem Anfangs-p_H zwischen 1 und 3 kompensieren sich unter den verwendeten Bedingungen die Fehler.

Test-Titrationen:

a) Vorgelegt 32.60 ccm 0.1 n HCl, verbraucht 2.98 ccm n NaOH; + 0.30 ccm = 3.28 ccm ≙ 101%

b) Vorgelegt 36.50 ccm 0.1 n HCl, verbraucht 3.31 ccm n NaOH; + 0.33 ccm = 3.64 ccm n NaOH ≙ 100%

c) Vorgelegt 666 mg XV, 50.00 ccm 0.1 n HCl, 5.0 ccm Benzol, verbraucht 1.842 ccm n NaOH; + 0.184 ccm = 2.026 ccm n NaOH, entsprechend einem Verbrauch von 29.74 ccm 0.1 n HCl durch das Tetrazin, ≙ 99%

d) Vorgelegt 545 mg XV, 50.00 ccm 0.1 n HCl, 5.0 ccm Benzol, verbraucht 2.365 ccm n NaOH; + 0.236 ccm = 2.601 ccm n NaOH, entsprechend einem Verbrauch von 23.99 ccm 0.1 n HCl durch das Tetrazin, ≙ 98%

Weitere Titrationen bestätigten, daß die Methode selbst bei Verwendung eines relativ unempfindlichen p_H-Meters Werte in der Fehlergrenze von ± 2% ergibt.

Eine Kontrolle hat man durch den Trübungspunkt: An der Eintropfstelle der Lauge bildet sich zunächst das tiefrote Azomethin-imin, das sogleich in das farblose unlösliche Hexahydro-tetrazin übergeht, welches dann durch Reaktion mit der Säure verschwindet (deshalb ist starkes Rühren nötig). Die erste bleibende Trübung, welche sich sehr genau bestimmen läßt, fällt ungefähr mit dem Äquivalenzpunkt zusammen.

N-(p-Chlor-anilino)-3.4-dihydro-isochinolinium-chlorid

1.85 g XIV wurden in 30 ccm Äther mit 1.0 ccm ätherischer Salzsäure gerührt: 1.628 g des Salzes mit Schmp. 154° konnten abgesaugt werden (78%). Aus Acetonitril gelbe Prismen mit Schmp. 161-162° (teilw.Zers.).

Das Salz läßt sich ebenso gut in wäßriger Lösung bereiten.

(A 150) 3.709 mg Substanz, 0.323 ccm N_2 bei 26° und 718 Torr

$C_{15}H_{14}Cl_2N_2$ (293.2) ber. N 9.56
gef. N 9.39

XIV ± Bromwasserstoffsäure

In derselben Weise erhielt man mit wäßriger Bromwasserstoffsäure 86% XII.

N-Anilino-3.4-dihydro-isochinolinium-pikrat

Durch Umsetzung von XV mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung und Umkristallisieren aus Acetonitril erhielt man 86% Hydrazonium-pikrat mit Schmp. 150°.

(A 122) 3.630 mg Substanz, 7.471 mg CO_2, 1.271 mg H_2O
3.143 mg Substanz, 0.441 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr
$C_{21}H_{17}N_5O_7$ (451.4) ber. C 55.88 H 3.80 N 15.52
gef. C 56.16 H 3.92 N 15.29

1-Cyano-N-anilino-tetrahydro-isochinolin (XXIII)
2.67 g XV (6.0 mMol) wurden in 10 ccm abs.Benzol mit 25 ccm reiner Blausäure im offenen Gefäß über Nacht gerührt. Das nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. anfallende, mit farblosen Kristallrosetten durchsetzte Öl ergab 2.98 g XXIII (100%) mit Schmp. 90-95°.
Aus Benzol/Cyclohexan (1:1) farblose verfilzte Nädelchen mit Schmp. 99°.

(A 119) 4.377 mg Substanz, 12.401 mg CO_2, 2.340 mg H_2O
3.391 mg Substanz, 0.533 ccm N_2 bei 26° und 703 Torr
$C_{16}H_{15}N_3$ (249.3) ber. C 77.08 H 6.06 N 16.86
gef. C 77.32 H 5.98 N 16.60

Das IR-Spektrum zeigt bei 2210/cm die Nitril-Schwingung.
Ionogenes Cyanid läßt sich mit Silbernitrat-Lösung nicht nachweisen.

3-Phenyl-2-thiono-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[3.2-a]isochinoli
(LXXXIX)
Eine Suspension von 2.20 g XV in 50 ccm 5-proz. wäßriger Rhodanwasserstoffsäure (aus Bariumrhodanid und Schwefelsäure bereitet) wurde über Nacht gerührt. Man saugte ab, dampfte das Filtrat ein und kristallisierte beide Fraktionen aus Essigester: 2.80 g LXXXIX (100%) als gelbliche Nadeln mit Schmp. 184° (teilw.Zers.). Die Verbindung war mit dem aus XIII bereiteten Präparat (vgl. S.105) identisch.

4.42 Umsetzung mit Alkoholen, Merkaptanen, Aminen und C-H-aciden Verbindungen

Einwirkung von Methanol und Äthanol
Beim Versetzen einer Lösung von XIV in heißem Benzol oder Toluol mit Alkohol trat Farbrückgang ein. Ein Umsetzungsprodukt ließ sich jedoch nicht isolieren; beim Einengen erhielt man XIV fast quantitativ zurück.

1-(Benzyl-mercapto)-N-anilino-tetrahydro-isochinolin (XXV)
1.11 g XV (2.5 mMol) wurden in 20 ccm Chloroform mit 3.00 ccm Benzylmerkaptan (25.6mMol) versetzt. Das Tetrazin ging rasch in Lösung. Durch Einengen im Hochvak. (Badtemperatur bis 100°) und Anreiben des Rückstandes mit Cyclohexan erhielt man 1.566 g XXV (90%) als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 73-75°.
Aus Cyclohexan (Thermochromie) farblose Kuben mit Schmp. 80-81°.

(A 148) 3.081 mg Substanz, 0.240 ccm N_2 bei 26° und 718 Torr
$C_{22}H_{22}N_2S$ (346.5) ber. N 8.09
gef. N 8.40

1.2-Dianilino-tetrahydro-isochinolin (XXVI)
1.11 g XV (2.5 mMol) wurden mit 10.0 ccm Anilin (110 mMol) 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Man engte im Ölpumpen-Vakuum ein (Badtemperatur bis 80°) und digerierte den Rückstand mit Äthanol/Benzol (3:1): 722 mg XXVI als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 110-112° (Rotbraunfärbung; Rückspaltung). Aus der Mutterlauge kamen weitere 508 mg (zusammen 78%).
Nach Umlösen aus Cyclohexan unter Zusatz einiger Tropfen Anilin farbloses Kristallpulver mit Schmp. 112°.
Analyse s.S. 111 unten.
XXVI wurde durch Überführung mit Phosgen/Triäthylamin in LXXXV (vgl. S. 103) charakterisiert.

1-Anilino-2-(p-chlor-anilino)-tetrahydro-isochinolin (XXVII)
3.08 g XIV (6.0 mMol) wurden mit 10.0 ccm Anilin (110 mMol) wie oben umgesetzt. Nach Einengen i.Vak. erhielt man beim Anreiben mit Cyclohexan 3.78 g XXVII (90%) als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 115°.
Die Analysenprobe wurde aus Cyclohexan unter Zusatz eines Tropfens Anilin umkristallisiert. Schmp. 118° (Rotbraunfärbung).

(A 114) 2.679 mg Substanz, 7.111 mg CO_2, 1.378 mg H_2O
3.875 mg Substanz, 0.425 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr
$C_{21}H_{20}ClN_3$ (349.9) ber. C 72.09 H 5.76 N 12.01
gef. C 72.44 H 5.76 N 11.96

Das IR-Spektrum zeigt zwei scharfe NH-Banden bei 3370/cm und 3260/cm.

XV + Nitromethan

Beim Erhitzen von XV in Nitromethan erhielt man eine gelbe Lösung, die i.Vak. eingeengt wurde. Das hellgelbe Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Bei der Destillation trat Zersetzung ein.

5. Cycloadditionen

5.1 Additionen an C=C-Doppelbindungen

5.11 Nichtkonjugierte Olefine

Anwendung der Titrationsmethode zur Umsatzbestimmung

Da sich die Olefinaddukte nicht in 0.1 n Salzsäure lösen, kann bei Verwendung überschüssigen Hexahydro-tetrazins durch Titration der Umsetzungsgrad ermittelt werden.

Olefin	Einwaage XV		Einwaage Olefin		Umsatz % d.Th.
	g	mMol	mg	mMol	
n-Hepten(1)	1.387	3.13	543	5.53	90
n-Heptadien(1.2)	1.473	3.32	440	4.57	70
Cyclopenten	1.374	3.10	308	4.53	82
Cyclohexen	1.632	3.68	506	6.15	75
Tetramethyl-äthylen	1.627	3.66	361	4.30	57
cis-Cycloocten	1.331	3.00	497	4.51	61

Tab. 11, Umsetzung von XV mit Olefinen (10 Stdn. bei 100°)

Die in Tab. 11 zusammengefaßten Versuche wurden auf folgende Weise durchgeführt:

Die Komponenten wurden mit je 5.0 ccm abs.Benzol in Röhrchen eingeschmolzen und 10 Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt. Anschließend schüttelte man die hellgelben Reaktionsgemische, welche z.T. auskristallisiertes XV enthielten, portionsweise mit insgesamt 30-50 ccm 0.1 n Salzsäure aus. Emulsionen wurden gegebenenfalls durch Salzzusatz gebrochen.

Titration der wäßrigen Phase (kombinierte Glaselektrode, Selbstbau-p_H-meter des Institutes, magnetischer Rührer) ergab die angegebenen Umsätze; für die Stöchiometrie ist zu beachten, daß ein mMol XV 2 mMol Olefin binden kann.
Da nur der Verbrauch von XV ermittelt wird, erfaßt man unter Umständen zugleich auch die Bildung von "Isotetrazinen" (vgl. Tetramethyl-äthylen S.72).

3-Phenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XXIX)
In einem 50 ccm Schüttelautoklaven wurden der Suspension von 3.00 g XV in 20 ccm Acetonitril 15 Atm. Äthylen aufgepreßt (Nachpressen nach Sättigung des Lösungsmittels). Man erhitzte 2 Stdn. auf 80-120°, ließ über Nacht erkalten und saugte ab: 1.607 g XXIX als farblose Kristalle mit Schmp. 92°. Weitere 486 mg kamen aus der Mutterlauge (zusammen 62%). Aus Acetonitril farblose Prismen mit Schmp. 92-93°.

(A 115) 3.138 mg Substanz, 9.410 mg CO_2, 2.130 mg H_2O
3.362 mg Substanz, 0.348 ccm N_2 bei 26° und 732 Torr
$C_{17}H_{18}N_2$ (250.3) ber. C 81.56 H 7.25 N 11.19
gef. C 81.83 H 7.59 N 11.38

1-bzw.2-Pentyl-3-(p-chlor-phenyl)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]-isochinolin (XXX)
1.623 g XII (4.8 mMol) wurden in einem Bombenrohr mit 15 ccm abs.Äthanol, 1.50 ccm abs.Pyridin (18.8 mMol) und 5.00 ccm n-Hepten(1) (35 mMol) (77) 17 Stdn. auf 104° und 3 Stdn. auf 124° erhitzt.
Durch Einengen erhielt man 1.106 g XXX als farblose Kristalle mit Schmp. 95-95.5°. Aus der dunklen Mutterlauge kamen weitere 134 mg mit Schmp. 92-94° (zusammen 73%).
Aus abs.Äthanol farblose reguläre Kristalle mit Schmp. 98°.

(A 105) 3.225 mg Substanz, 8.796 mg CO_2, 2.240 mg H_2O
2.358 mg Substanz, 0.168 ccm N_2 bei 24° und 722 Torr
$C_{22}H_{27}ClN_2$ (354.9) ber. C 74.44 H 7.67 N 7.89
gef. C 74.43 H 7.77 N 7.77

1-bzw.2-Benzyl-3-phenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XXXI)
1.33 g XV (3.0 mMol) wurden mit 592 mg Allylbenzol (5.0 mMol) und 5.0 ccm

Benzol drei Stdn. im Einschlußrohr auf 110-115° erhitzt. Nach Einengen, Aufnehmen mit Benzol und Entfärben der Lösung mit Aluminiumoxyd wurden nach erneutem Einengen mit Cyclohexan 478 mg XXXI als kreidiges Pulver mit Schmp. 104° erhalten (28%).
Aus Acetonitril kamen farblose Prismen mit Schmp. 113.5-114°.

(A 140) 3.316 mg Substanz, 10.250 mg CO_2, 2.025 mg H_2O
3.640 mg Substanz, 0.274 ccm N_2 bei 25° und 721 Torr
$C_{24}H_{24}N_2$ (340.5) ber. C 84.66 H 7.11 N 8.23
gef. C 84.35 H 6.83 N 8.18

1.2-Trimethylen-3-(p-chlor-phenyl)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo-[2.3-a]isochinolin (XXXII)
2.033 g XII (6.1 mMol) wurden im Bombenrohr mit 5.00 ccm Cyclopenten (57 mMol), 15.0 ccm Dimethylformamid und 1.00 ccm abs.Triäthylamin (7.2 mMol) 8 1/2 Stdn. auf 75° erhitzt. Man saugte von 723 mg Triäthylammoniumbromid ab und ließ das Filtrat in überschüssige verdünnte Natronlauge einfließen. Nun wurde ausgeäthert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Benzol/Äthanol umgelöst: 1.030 g XXXII als fast farblose Kristalle mit Schmp. 150°. 111 mg aus der Mutterlauge brachten die Ausbeute auf 59%.
Aus Acetonitril (einmal mit Kohle) farblose Spieße mit Schmp. 152-153°.

(A 68) 3.070 mg Substanz, 8.255 mg CO_2, 1.770 mg H_2O
4.503 mg Substanz, 0.363 ccm N_2 bei 23° und 713 Torr
$C_{20}H_{21}ClN_2$ (324.9) ber. C 73.94 H 6.52 N 8.62
gef. C 73.38 H 6.45 N 8.72

1.2-Trimethylen-3-phenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XXXIII)
Die Umsetzung von 1.818 g XIII (6.0 mMol) mit 5.0 ccm Cyclopenten (57 mMol) folgte dem für XXXII beschriebenen Verfahren.
Man isolierte wie oben 912 mg XXXIII (52%) mit Schmp. 110°.
Die aus Acetonitril umgelöste Analysenprobe schmolz bei 114°.

(A 69) 2.610 mg Substanz, 7.810 mg CO_2, 1.760 mg H_2O
4.116 mg Substanz, 0.372 ccm N_2 bei 24° und 713 Torr
$C_{20}H_{22}N_2$ (290.4) ber. C 82.71 H 7.64 N 9.65
gef. C 81.66 H 7.54 N 9.74

Aus dem auf S. 68 in Tab. 11, Zeile 3 beschriebenen Ansatz ließen sich 984 mg XXXIII mit Schmp. 114° isolieren (91%, bezogen auf umgesetztes Tetrazin).

1.2-Tetramethylen-3-(2',4'-dinitro-phenyl)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XXXIV)
2.317 g VI (5.9 mMol) und 5.00 ccm Cyclohexen (49 mMol) wurden in 20.0 ccm Dimethylformamid mit 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) 12 Stdn. am Rückflußkühler auf 110° erhitzt. Nach Einengen i.Vak. nahm man in Benzol auf, saugte vom Pyridin-hydrobromid ab und engte das Filtrat unter Zusatz von Äthanol ein: 1.253 g gelber verfilzter Nadeln mit Schmp. 106-110°.
Zur Reinigung löste man die schlecht kristallisierende Substanz unter Erwärmen in der eben nötigen Menge Acetonitril, gab die etwa 10-fache Menge heißen Benzols zu und ließ langsam erkalten. Hellgelbes Pulver mit Schmp. 118°.

(A 52) 4.143 mg Substanz, 0.558 ccm N_2 bei 25° und 710 Torr
$C_{21}H_{22}N_4O_4$ (394.4) ber. N 14.21
gef. N 14.41

XV + Cyclohexen
1.11g XV (2.5 mMol) wurden im Bombenrohr mit 5.0 ccm abs.Benzol und 5.0 ccm Cyclohexen (49 mMol) 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Es konnten lediglich 834 mg Ausgangsmaterial isoliert werden (75%).

Unter schärferen Bedingungen erhielt man ölige, nicht unzersetzt destillable Produkte.

1.2-Hexamethylen-3-phenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XXXV)
1.331 g XV (3.0 mMol) wurden mit 497 mg cis-Cycloocten (4.5 mMol) und 5.0 ccm Benzol im Röhrchen 10 Stdn. auf 100° erhitzt.
Nach Zersetzung des Hexahydro-tetrazin-Überschusses mit 0.1 n Salzsäure und Einengen der Benzollösung erhielt man ein hellgelbes Öl, das beim Anreiben mit Acetonitril kristallisierte: 864 mg (94% bezogen auf umgesetztes Tetrazin), Schmp. 118°.

Aus Acetonitril umgelöst farblose Würfel mit Schmp. 118-119°.

(A 145) 4.134 mg Substanz, 12.606 mg CO_2, 3.190 mg H_2O
3.873 mg Substanz, 0.298 ccm N_2 bei 25° und 725 Torr
$C_{23}H_{28}N_2$ (332.5) ber. C 83.08 H 8.49 N 8.43
gef. C 83.21 H 8.63 N 8.40

XV + Tetramethyl-äthylen
Bei der Aufarbeitung des auf S. 68, Tab. 11, Zeile 5 beschriebenen Ansatzes erhielt man ein Öl, aus welchem sich im Laufe von Wochen 462 mg farbloser Kristalle mit Schmp. 190-193° (Zers.) ausschieden. Aus Benzol umgelöst farblose Prismen, die bei 195° unter Zers. schmolzen.

(A 147) 3.528 mg Substanz, 10.420 mg CO_2, 2.022 mg H_2O
3.502 mg Substanz, 0.427 ccm N_2 bei 24° und 717 Torr
3.866 mg Substanz, 0.469 ccm N_2 bei 22° und 722 Torr
gef. C 80.60 H 6.41 N 13.22, 13.34

Aus den Analysenwerten folgt ein Verhältnis C:H:N = 7:7:1.
Das bandenarme IR-Spektrum zeigt eine schwache NH-Bande bei 3270/cm.
Die Struktur der Verbindung ist unbekannt.

8-(p-Chlor-phenyl)-5.6.8.8a.9.9a.12a.13.13a.13b-decahydro-12H(bzw.10H)-9.13-methano-cyclopentadieno[2.3':5.6](bzw.[2'.3':6.5])indazolo[2.3-a]isochinolin (XXXIX)
0.985 g XII (3.0 mMol) wurden mit 3.0 g Dicyclopentadien (23 mMol) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid 15 Stdn. geschüttelt. Man engte i.Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Acetonitril: 937 mg XXXIX (83%) als farblose Nadeln mit Schmp. 198° (Sintern 192°).
Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus Acetonitril bei 200-201°.

(A 33) 3.553 mg Substanz, 10.070 mg CO_2, 2.130 mg H_2O
4.388 mg Substanz, 0.280 ccm N_2 bei 26° und 719 Torr
$C_{25}H_{25}ClN_2$ (388.9) ber. C 77.20 H 6.48 N 7.20
gef. C 77.34 H 6.71 N 6.89

8-Phenyl-5.6.8.8a.9.10.11.12.12a.12b-decahydro-9.12-epoxy-indazolo[2.3-a]-isochinolin-10.11-dicarbonsäure-anhydrid (XL)

1.11g XV (2.5 mMol) wurden mit 830 mg Anhydrid XXXVII (5.0 mMol) (78) in 2o ccm Benzol über Nacht geschüttelt. Beim Einengen kamen 1.662 g XL als gelbliches Pulver (86%) mit Schmp. 271-274° (Zers.).
Durch Umlösen aus Acetanhydrid erhielt man ein farbloses Kristallpulver mit Schmp. 274-275° (Zers.) (Sint. ab 267°). Bereits kurz vor dem Schmp. begann eine flüchtige Substanz abzudestillieren.

(A 138) 2.862 mg Substanz, 7.414 mg CO_2, 1.334 mg H_2O
3.707 mg Substanz, 0.241 ccm N_2 bei 27° und 719 Torr

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.4)	ber.	C 71.12	H 5.19	N 7.21
	gef.	C 70.69	H 5.22	N 6.99

8-Phenyl-5.6.8.8a.9.10.11.12.12a.12b-decahydro-9.12-epoxy-indazolo[2.3-a]-isochinolin-10.11-dicarbonsäure-dimethylester (XLI)

In gleicher Weise wurden 1.11 g XV (2.5 mMol) mit 1.06 g XXXVIII (5.0 mMol) (79) umgesetzt. Man isolierte 2.007 g XLI als farblose verfilzte Nädelchen mit Schmp. 240° (92.5%).
Nach Umlösen aus Essigester schmolz die Analysenprobe unverändert bei 240° (teilw.Zers.).

(A 125) 3.610 mg Substanz, 9.129 mg CO_2, 1.927 mg H_2O
3.245 mg Substanz, 0.194 ccm N_2 bei 27° und 719 Torr

$C_{25}H_{26}N_2O_5$ (434.5)	ber.	C 69.11	H 6.03	N 6.45
	gef.	C 69.01	H 5.97	N 6.43

5.12 Konjugierte Alkene

5.121 Phenylkonjugierte Olefine

1-bzw.2-Phenyl-3-aryl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XLII - XLVII)

1) Aryl = 2.4-Dinitrophenyl (XLII)
2.372 g VI (6.0 mMol), 2.76 ccm Styrol (24 mMol) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) wurden unter Zusatz einer Spatelspitze Hydrochinon in 20 ccm Dimethylformamid 18 Stdn. auf 60° erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. trennte man durch Aufnehmen in Benzol vom Pyridin-hydrobromid und engte das Filtrat unter Zusatz von abs.Äthanol ein. Als Rohprodukt wurden 2.558 g gelber Kristalle (102%) mit Schmp. 178-181° abgesaugt.
Nach Umlösen aus Acetonitril schmolz XLII bei 184-185°; orange Prismen. Ausbeute an Reinprodukt 86%.

(A 46) 3.028 mg Substanz, 7.325 mg CO_2, 1.330 mg H_2O
4.457 mg Substanz, 0.572 ccm N_2 bei 25° und 702 Torr
$C_{23}H_{20}N_4O_4$ (416.4) ber. C 66.33 H 4.84 N 13.46
gef. C 66.01 H 4.91 N 13.58

2) Aryl = p-Nitrophenyl (XLIII)
Bei analoger Umsetzung von 2.113 g XI (6.1 mMol) kamen aus Benzol/Äthanol 1.888 g XLIII mit Schmp. 160° (84%). Umlösen aus Acetonitril ergab lange gelbe Nadeln, die bei 168-169° schmolzen.

(A 47) 3.083 mg Substanz, 8.410 mg CO_2, 1.600 mg H_2O
3.747 mg Substanz, 0.413 ccm N_2 bei 26° und 702 Torr
$C_{23}H_{21}N_3O_2$ (371.4) ber. C 74.37 H 5.70 N 11.31
gef. C 74.44 H 5.81 N 11.62

3) Aryl = p-Chlorphenyl (XLIV und XLV)
a. Die Umsetzung von 2.016 g XII (6.0 mMol) folgte dem gleichen Schema. Man nahm in Benzol auf, trennte von unlöslichen Anteilen und erhielt durch Einengen 601 mg XLIV mit Schmp. 138-139°, sowie 339 mg, die bei 130-135° schmolzen (zusammen 44%). Eine gelbe Verunreinigung ließ sich

durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxyd mit Chloroform als Lösungsmittel entfernen. Die Analysenprobe wurde durch Umlösen aus Acetonitril gereinigt. Farblose Nadeln mit Schmp. 136.5-138°.

(A 48) 3.130 mg Substanz, 8.730 mg CO_2, 1.700 mg H_2O
4.581 mg Substanz, 0.323 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr
$C_{23}H_{21}ClN_2$ (360.9) ber. C 76.54 H 5.87 N 7.76
gef. C 76.11 H 6.08 N 7.68

Die in Benzol unlöslichen Anteile wurden mit etwas abs.Äthanol in der Siedehitze digeriert. Ungelöst blieben 859 mg farbloser Kristalle mit Schmp. 164.5-170° (Sint. ab 152°), die sich als das Addukt-Hydrobromid erwiesen (32.5%). Aus Acetonitril farblose, glänzende Würfel, die nach Braunfärbung bei 183.5° (Zers.) schmolzen.

(A 88.1) 3.457 mg Substanz, 7.890 mg CO_2, 1.540 mg H_2O
4.871 mg Substanz, 0.285 ccm N_2 bei 24° und 710 Torr
$C_{23}H_{22}BrClN_2$ (441.8) ber. C 62.52 H 5.02 N 6.34
gef. C 62.28 H 4.98 N 6.28
295.6 mg Substanz ergaben mit 0.1 n Silbernitrat-Lösung in wäßrig-äthanolischer Lösung 0.594 mMol Bromid: ber. Br 18.09, gef. 16.06.

Mit Triäthylamin in Äthanol erhielt man aus dem Salz XLIV.

Bei einem zweiten Ansatz isolierte man 40% Addukt und 42% Addukt-Hydrobromid.
Ein Isomeres ließ sich nicht auffinden.

b. Eine Suspension von 1.570 g XIV (3.1 mMol) in 15.0 ccm Dimethylformamid wurde mit 5.0 ccm Styrol (44 mMol) über Nacht geschüttelt und dann 3 1/2 Stdn. auf 60° erhitzt. Man zog Lösungsmittel und überschüssiges Styrol i.Vak. ab, nahm das zurückbleibende dunkle Öl in Benzol auf und engte unter Zusatz von Äthanol ein. Nach Anreiben fielen 894 mg eines farblosen Pulvers mit Schmp. 123-125° an (41%). Aus Acetonitril wurde XLV kristallin erhalten; nach Umlösen daraus gelbliche Nadeln mit Schmp. 129.5-132°.

(A 87) 3.155 mg Substanz, 8.830 mg CO_2, 1.630 mg H_2O
3.402 mg Substanz, 0.248 ccm N_2 bei 24° und 709 Torr

$C_{23}H_{21}ClN_2$ (360.9)	ber. C 76.54	H 5.87	N 7.76
	gef. C 76.38	H 5.78	N 7.82

Die Misch-Schmp.-Bestimmung zeigte, daß die Verbindung nicht mit dem aus XII erhaltenen Addukt identisch ist. Offensichtlich handelt es sich um ein Isomerenpaar. Der relativ große Schmelzbereich deutet auf eine geringe Verunreinigung durch die andere Komponente hin. Eine chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd mißlang.

4) Aryl = Phenyl (XLVI und XLVII)

a. Die Umsetzung von 1.804 g XIII (6.0 mMol) mit Styrol folgte dem für XLII beschriebenen Verfahren. Man isolierte 1.090 g XLVI (56%) als bräunliche Kristalle, die nach langem Sintern bei 183-186° schmolzen. Umlösen aus Acetonitril steigerte den Schmp. auf 187-188°; farblose Prismen.

(A 49) 3.610 mg Substanz, 11.190 mg CO_2, 2.210 mg H_2O
3.230 mg Substanz, 0.261 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr

$C_{23}H_{22}N_2$ (326.4)	ber. C 84.62	H 6.79	N 8.58
	gef. C 84.59	H 6.85	N 8.80

b. Bei einem zweiten Ansatz wurden 30.0 g XIII (99 mMol) mit 20.0 ccm Styrol (175 mMol) und 15.0 ccm Triäthylamin (109 mMol) in 50 ccm Dimethylformamid 18 Stdn. auf 60°, sowie je 2 Stdn. auf 80° und 100° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnte man mit Wasser und zog mit Äther aus; der dabei in der organischen Phase gebildete Niederschlag wurde abgesaugt: 15.65 g XLVI (48%) mit Schmp. 184° (Sint. ab 175°).
Nach Umlösen aus Benzol/Äthanol schmolzen die farblosen Kristalle bei 187.5-188°.
Aus dem ätherischen Filtrat ließ sich ein zweites Isomeres (XLVII) isolieren: Man trocknete über Natriumsulfat, verdampfte das Lösungsmittel und kristallisierte den Rückstand aus Benzol/Äthanol; 6.90 g schwach gelblicher Kristalle (21%), die nach Sintern ab 115° bei 116-129° schmolzen. Nach wiederholtem Umlösen aus Äthanol schmolz die Analysenprobe bei 125-126°.

(A 100) 3.281 mg Substanz, 10.200 mg CO_2, 2.030 mg H_2O
2.790 mg Substanz, 0.226 ccm N_2 bei 22° und 719 Torr
$C_{23}H_{22}N_2$ (326.4) ber. C 84.62 H 6.79 N 8.58
gef. C 84.84 H 6.92 N 8.86

Bei der Verbindung mit Schmp. 187.5-188° handelt es sich um das 2.3-Diphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XLVI), beim Isomeren mit Schmp. 125-126° um die entsprechende 1.3-Diphenyl-Verbindung (XLVII).

c. 3.Ansatz: 5.00 g XV (11.2 mMol) wurden mit 10.0 ccm Styrol (87 mMol) in 25 ccm Dimethylformamid 16 Stdn. auf 60° und 1 Stde. auf 80° erhitzt. Beim Erkalten kristallisierten 2.305 g XLVI mit Schmp. 187° (31%). Das Filtrat wurde i.Vak. eingeengt, der Rückstand durch Anreiben mit Benzol zur Kristallisation gebracht und aus Äthanol umgelöst: 4.041 g XLVII (55%) mit Schmp. 115-116° (völlig klar erst bei 130°).

XIII + cis-ß-Brom-styrol
Man erhitzte 1.821 g XIII (6.0 mMol) mit 1.92 ccm Bromstyrol (15.0 mMol) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20.0 ccm Dimethylformamid 48 Stdn. auf 60°.
Die Aufarbeitung führte lediglich zur Isolierung von 875 mg XIII (48% zurück).

XIII + trans-ß-Brom-styrol
Man arbeitete wie oben und erhielt 83% XIII zurück.

1-Methyl-2-(p-methoxy-phenyl)-bzw.2-Methyl-1-(p-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (XLVIII)
1.33 g XV (3.0 mMol) und 741 mg Anethol (5.0 mMol) wurden mit 5.0 ccm Benzol im Einschlußrohr drei Stdn. auf 110-115° erhitzt.
Die Säuretitration zeigte 1.5 mMol unverändertes Tetrazin. Nach Einengen der Benzollösung blieb ein Öl, aus dem sich nach Anreiben mit Acetonitril allmählich 427 mg XLVIII (23%, berechnet auf eingesetztes Anethol) als farblose Kristalle mit Schmp. 172-175° isolieren ließen. Die Aufarbeitung der Mutterlauge blieb ohne Erfolg.

XLVIII schmolz nach Umlösen aus Acetonitril bei 167.5-168°.

(A 139) 3.981 mg Substanz, 11.858 mg CO_2, 2.498 mg H_2O
3.313 mg Substanz, 0.233 ccm N_2 bei 25° und 721 Torr
$C_{25}H_{26}N_2O$ (370.5) ber. C 81.05 H 7.07 N 7.56
gef. C 81.29 H 7.02 N 7.64

1.1.3- und 2.2.3-Triphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (IL und L)
Die Umsetzung von 1.11g XV (2.5 mMol) mit 2.13 g (12.0 mMol) 1.1-Diphenyläthylen folgte dem für LII beschriebenen Verfahren.
Nach Einengen i.Vak. kristallisierten aus Benzol/Äthanol (1:1) 465 mg IL (23%) als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 194-196°.
Umlösen aus Acetonitril steigerte den Schmp. auf 200-202° (Sint. ab 197°).

(A 116) 2.501 mg Substanz, 7.950 mg CO_2, 1.480 mg H_2O
3.013 mg Substanz, 0.198 ccm N_2 bei 26° und 733 Torr
$C_{29}H_{26}N_2$ (402.5) ber. C 86.53 H 6.51 N 6.96
gef. C 86.75 H 6.62 N 7.24

Möglicherweise war die Analysenprobe noch nicht ganz isomerenfrei; später konnte der Schmp. auf 215-216° (Zers.) gesteigert werden (12).

Die Mutterlauge wurde im Hochvak. von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Aus dem zurückbleibenden dunklen Öl kamen mit Acetonitril im Laufe einiger Wochen 951 mg eines braunen Produktes mit Schmp. 90°.
Durch Umlösen aus Acetonitril erhielt man reines L als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 174°.

(A 95.2) 3.513 mg Substanz, 11.152 mg CO_2, 2.000 mg H_2O
3.189 mg Substanz, 0.211 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr
$C_{29}H_{26}N_2$ (402.5) ber. C 86.53 H 6.51 N 6.96
gef. C 86.63 H 6.37 N 7.22

Ausbeute an diesem tieferschmelzenden Isomeren 47%.

1.2-cis-1.2.3-Triphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (LI)
Wie für LII beschrieben, wurden 1.11 g XV (2.5 mMol) mit 2.43 g cis-Stilben (13.5 mMol) umgesetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieb ein

dunkles Öl, das beim Anreiben mit Äthanol kristallisierte: 854 mg LI (42.5%) mit Schmp. 210-214°.
Die Analysenprobe schmolz nach Umkristallisieren aus Acetonitril bei 210-212°; farblose Prismen.

(A 112) 2.552 mg Substanz, 8.096 mg CO_2, 1.540 mg H_2O
2.933 mg Substanz, 0.192 ccm N_2 bei 26° und 733 Torr
$C_{29}H_{26}N_2$ (402.5) ber. C 86.53 H 6.51 N 6.96
gef. C 86.57 H 6.75 N 7.21

Ein Gemisch LI/LII zeigt eine Schmp.-Depression von etwa 30°.

cis-Stilben addierte sich in siedendem Äthanol innerhalb von 3 1/2 Stdn. nicht an das Azomethin-imin.

1.2-trans-1.2.3-Triphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]iso-chinolin (LII)
Eine Lösung von 2.00 g (11.0 mMol) trans-Stilben in 10.0 ccm abs.Toluol wurde mit 1.11g XV (2.5 mMol) 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engte i.Vak. ein und digerierte den teilweise kristallinen Rückstand mit Äthanol. Der Kristallkuchen wurde abgesaugt und durch Einengen der Mutterlauge eine zweite Fraktion isoliert. Durch Hochvakuum-Sublimation (Badtemperatur 85-90°) des kristallinen Materials erhielt man 1.033 g Stilben (Mischprobe), während 1.516 g LII (75%) mit Schmp. 197-201° (Sint. ab 188°) zuruckblieben.
Aus Acetonitril farblose Nadeln, Schmp. 212-213°.

(A 111) 3.344 mg Substanz, 10.580 mg CO_2, 2.000 mg H_2O
2.721 mg Substanz, 0.180 ccm N_2 bei 26° und 732 Torr
$C_{29}H_{26}N_2$ (402.5) ber. C 86.53 H 6.51 N 6.96
gef. C 86.34 H 6.69 N 7.27

Beim Versuch, trans-Stilben mit XV in Äthanol unter 3 1/2-stündigem Rückflußkochen umzusetzen, wurden 99% des Olefins zurückgewonnen.

XV + Triphenyl-äthylen
1.11g XV (2.5 mMol) wurden mit 1.54 g Triphenyl-äthylen (6.0 mMol) und 15 ccm abs.Benzol im Bombenrohr 2 1/2 Stdn. auf 135° erhitzt.
Bei der Aufarbeitung isolierte man nur unverändertes Triphenyl-äthylen.

XII + Tetraphenyl-äthylen
Im Einschlußrohr erhitzte man 1.68 g XII (5.0 mMol) mit 1.66 g Tetraphenyl-äthylen (5.0 mMol), 15 ccm abs. Äthanol und 2.00 ccm Pyridin (25 mMol) 4 Stdn. auf 145°.
90% des Dipolarophils wurden unverändert zurückgewonnen.

5.122 Versuche zur Konstitutionsermittlung der Styrol-Addukte

A. Strukturbeweis für 2.3-Diphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin XLVI (Schmp. 187-188°)

Reduktion mit Zink/Eisessig
1.011 g XLVI (3.1 mMol) wurden mit 5.07 g Zink-Staub in 40 ccm Eisessig 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt.
790 mg XLVI (78%) wurden unverändert isoliert.

Reduktion mit Natriumamalgam
1.534 g XLVI (4.7 mMol) wurden in 50 ccm Äthanol unter Zusatz von 5 ccm Eisessig gelöst. In die kochende Lösung wurden innerhalb einer Stunde portionsweise 9.20 g 5-proz. Natriumamalgam (20.0 mMol Natrium) eingetragen. Nach Dekantieren vom Quecksilber wurde eingeengt, mit Wasser verdünnt, mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert.
Nach Abdampfen des Lösungsmittels ließen sich 1.04 g Addukt (68%) zurückgewinnen.

Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak
Etwa 200 ccm flüss. Ammoniak wurden mit Natrium bis zum Bestehenbleiben der blauen Farbe austitriert.
Man gab 1.00 g Addukt (3.1 mMol) zu und dann während 6 Stdn. unter kräftigem Rühren 1.05 g Natrium (46 mMol). Nach Zersetzung mit Ammoniumchlorid und Abdampfen des Ammoniaks nahm man in Wasser auf und extrahierte mit Äther. Durch Abziehen des Lösungsmittels erhielt man gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Versuche zur katalytischen Hydrierung
Lösungen von XLVI in Essigester bzw. Eisessig blieben bei der Einwirkung von Wasserstoff/Platinoxyd bei Raumtemperatur und auch bei 60° unverändert. Es wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Druckhydrierung mit RANEY-Nickel

7.00 g XLVI mit Schmp. 180-183° wurden in 200 ccm Isopropanol bei 160 Atm. Wasserstoffdruck mit 5 g RANEY-Nickel 8 Stdn. bei 130-140° hydriert. Die Aufarbeitung erfolgte durch fraktionierte Destillation.

1) Bei Badtemperatur bis zu 120° trieb man das Isopropanol über, versetzte das Destillat mit halbkonzentrierter Salzsäure und engte i.Vak. erneut ein. Der Rückstand wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels gingen bei 132-138° 332 mg Cyclohexylamin über.
Das Amin wurde mit Phenylsenföl in den Thioharnstoff überführt (Schmp. 150-151°), der durch Vergleich mit authentischem Material (80) identifiziert wurde.

2) Als zweite Fraktion gingen bei Badtemperatur bis 100°/11 Torr 536 mg farbloses Öl über. Das IR-Spektrum zeigte eine NH-Bande, jedoch keine Aromaten-Schwingungen. Gaschromatographische Trennung bei 192° (Flexol Weichmacher 6 m, 1.5 Atm. Wasserstoffdruck, 1.5 Ltr/Stde.) zeigte die Anwesenheit von Cyclohexylamin und Cyclohexyl-isopropyl-amin (Vergleichschromatogramm). Eine quantitative Auswertung mit Anilin als Standard ergab 152 mg Cyclohexylamin und 318 mg Cyclohexyl-isopropyl-amin in der Gesamtfraktion.
Die beiden Basen konnten schließlich auch präparativ durch fraktionierte Destillation getrennt werden (Cyclohexylamin Sdp. 132-136°, Cyclohexyl-isopropyl-amin Sdp. 168-172°). Man überführte in Cyclohexyl-phenyl-thioharnstoff bzw. Cyclohexyl-isopropyl-amin-Pikrat (81, 41) und identifizierte beide Verbindungen durch Vergleich mit unabhängig bereiteten Präparaten.

3) Im Hochvakuum (0.001 Torr) gingen bei 50-70° 46o mg eines farblosen Öles über (n_D^{18} = 1.4669), das mit Pikrinsäure Dicyclohexyl-amin-Pikrat (Mischprobe, (82)) mit Schmp. 173° ergab.

Die Gesamtausbeute an aus dem N-Anilino-Rest entstandenen Aminen erreicht somit 58%, berechnet als Cyclohexylamin.

4) Bei 130-185° Badtemperatur/0.001 Torr (Hauptmenge bei 145-155°) erhielt man ein farbloses Öl, das in zwei Fraktionen aufgefangen wurde:

2.622 g, n_D^{25} = 1.5267 und 2.155 g, n_D^{25} = 1.5244.
Beide Anteile wurden vereinigt und noch mehrmals fraktioniert. Die Analysenprobe destillierte bei 120-130° Badtemperatur/0.001 Torr.
Die Ausbeute an diesem Abbauprodukt, 1-(ß-Phenyläthyl)-decahydro-isochinolin (LV) beträgt 92%.

(A II) 3.593 mg Substanz, 11.000 mg CO_2, 3.430 mg H_2O
$C_{17}H_{25}N$ (243.4) ber. C 83.89 H 10.35
gef. C 83.55 H 10.68

Bei der Umsetzung von LV mit Acetylchlorid, Pikrinsäure, Phenylisocyanat, Phenylsenföl und p-(p'-Nitro-phenylazo)-benzoylchlorid erhielt man nur ölige Derivate.

Der geringe dunkle Destillationsrückstand wurde verworfen.

Darstellung und Aromatisierung von 1-Methyl-decahydro-isochinolin
10.0 g 1-Methyl-isochinolin wurden in 200 ccm Isopropanol mit 8 g RANEY-Nickel 7 Stdn. bei 160 Atm. Wasserstoff-Druck und 140-150° hydriert. Nach Entfernung des Isopropanols bei Normaldruck (Badtemperatur bis 140°) erhielt man durch Hochvakuum-Destillation 81% 1-Methyl-decahydro-isochinolin als farbloses Öl:
1) 2.19 g, Sdp. 51-52°/0.001 Torr, $n_D^{20.5}$ = 1.4904
2) 5.78 g, Sdp. 52°/0.001 Torr, $n_D^{20.5}$ = 1.4919
3) 0.71 g, Sdp. 52°/0.001 Torr, $n_D^{20.5}$ = 1.4941 (Nachlauf)

Das IR-Spektrum zeigte keine Aromatenbanden, bei 3270/cm trat die NH-Valenzschwingung auf.
Pikrat, Schmp. 206-207° (aus Äthanol):

(A 132) 4.118 mg Substanz, 7.613 mg CO_2, 2.194 mg H_2O
3.122 mg Substanz, 0.434 ccm N_2 bei 27° und 716 Torr
$C_{16}H_{22}N_4O_7$ (382.4) ber. C 50.26 H 5.80 N 14.65
gef. C 50.45 H 5.96 N 14.90

2.296 g 1-Methyl-decahydro-isochinolin (15.0 mMol) wurden mit 304 mg Palladium-Mohr 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht; es entwickelten sich 715 ccm*

---

* alle Gasvolumina sind auf Trockenheit, 760 Torr und 0° reduziert

Wasserstoff (71%, berechnet auf die Bildung von 1-Methyl-Bz-tetrahydro-isochinolin). Man nahm in Äther auf und trennte das Basengemisch mit je 10.0 ccm 0.1 n Salzsäure in 15 Fraktionen. Nach Zerlegen mit n Natronlauge und Aufnehmen in Äther erhielt man mit ätherischer Pikrinsäure die Pikrate:

Fraktion	Pikrat	Sint.-beginn	Schmp.	
1	311 mg	163°	184-188°	
2	292	160	188-189.5	
3	275	163	192-193	
4	315	160	194-196	
5	302	173	197-199	
6	320	160	194-198	
7	181	127	138-147, Rest 173	amorph
8	375	163	165-166	
9	373	163	166-168, Rest 184	
10	369	160	177-180	
11	362	165	180-198 (Zers.)	Mischfraktion
12	361	202	219-223 (Zers.)	
13	358	205	212-220 (Zers.)	
14	267	205	212-220 (Zers.)	
15	46	197	210-220 (Zers.)	

Die Fraktionen 1 - 6 wurden aus Äthanol zu orangegelben glänzenden Kriställchen mit Schmp. 201-203° umgelöst. Die Verbindung besitzt die Zusammensetzung des 1-Methyl-isochinolin-pikrats, ist jedoch nicht identisch mit dem auf S. 82 beschriebenen Produkt. Vermutlich handelt es sich um cis/trans-Isomere.

(A 137) 3.831 mg Substanz, 7.090 mg CO_2, 1.974 mg H_2O
4.015 mg Substanz, 0.549 ccm N_2 bei 26° und 712 Torr

$C_{16}H_{22}N_4O_7$ (382.4) ber. C 50.26 H 5.80 N 14.65
gef. C 50.50 H 5.77 N 14.62

Aus den Fraktionen 8 - 10 erhielt man durch Umlösen aus Äthanol (Abtrennung von etwas schwer löslichem 1-Methyl-isochinolin-pikrat) 1-Methyl-Bz-tetrahydro-isochinolin-pikrat (Ausbeute 20%) als gelbe Prismen mit Schmp. 165°.

(A 133) 3.971 mg Substanz, 7.474 mg CO_2, 1.506 mg H_2O
3.398 mg Substanz, 0.470 ccm N_2 bei 27° und 716 Torr
$C_{16}H_{16}N_4O_7$ (376.3) ber. C 51.07 H 4.29 N 14.89
gef. C 51.36 H 4.24 N 14.83

Bei den Fraktionen 12-15 handelte es sich um 1-Methyl-isochinolin-pikrat. Schmp. nach Umlösen aus Äthanol 218-220° (Zers.); Misch-Schmp. ohne Depression.

Partielle Aromatisierung von 1-(ß-Phenyläthyl)-decahydro-isochinolin (LV)
In der von H.HEYMANN (vgl.(83)) beschriebenen Apparatur erhitzte man 928.3 mg LV (3.8 mMol) in 10.0 ccm α-Methyl-naphthalin (gereinigt durch 4-stdg. Erhitzen mit RANEY-Nickel auf 100° und zweimalige Destillation i.Vak., Sdp. 104.5°/10 Torr) mit 200 mg Palladium-Kohle (10-proz.) unter Spülen mit CO_2 auf 260°. Nach 3 1/2 Stdn. hatten sich 112 ccm Wasserstoff entwickelt. Man gab 200 mg Palladium-Kohr zu und erhitzte weitere 3 Stdn., wobei noch 166 ccm Wasserstoff freigesetzt wurden (zusammen 110%, berechnet auf die Bildung von LVI). Der Katalysator wurde nun unter Nachspülen mit Äther abgesaugt, das Filtrat dreimal mit je 2.0 ccm 2 n Salzsäure ausgezogen; man machte alkalisch, nahm das braune Öl in Äther auf und trocknete über Natriumsulfat.
Nach Abdampfen des Lösungsmittels gingen bei 120-125°/0.001 Torr 486 mg eines gelben Öles über. 330 mg davon wurden in 10 ccm Äther gelöst, wie auf S. 83 beschrieben fraktioniert mit je 2.00 ccm 0.1 n Salzsäure extrahiert und schließlich in die Pikrate übergeführt:

Fraktion	Pikrat	Sint.-beginn	Schmp.
1	13 mg	150°	169-178°
2	65	150	172-183
3	71	160	175-185
4	75	155	178-185
5	71	158	176-186
6	55	158	172-182
7	24	158	172-180
8	sehr geringe Mengen		

Insgesamt isolierte man 374 mg 1-(ß-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin-pikrat (30%).
Die Fraktionen wurden vereinigt und aus abs.Äthanol umgelöst: Hellgelbe Prismen mit Schmp. 190.5-191.5°; der Misch-Schmp. mit 1-(ß-Phenyläthyl)-isochinolin-pikrat mit Schmp. 191-192° ergab eine Depression von 10-13°.

(A 118) 3.353 mg Substanz, 7.290 mg CO_2, 1.450 mg H_2O
2.417 mg Substanz, 0.262 ccm N_2 bei 26° und 727 Torr
$C_{23}H_{22}N_4O_7$ (466.4) ber. C 59.22 H 4.75 N 12.01
gef. C 59.45 H 4.84 N 11.84

Synthese von 1-(ß-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LVI)
Bz-Tetrahydro-isochinolin (LVII) wurde nach (46) aus Cyclohexanon dargestellt. Bei der Bereitung von 1.3-Dichlor-Bz-tetrahydro-isochinolin konnte die Lit.-Ausbeute von 95% nicht annähernd erreicht werden; es ließen sich maximal 48% gewinnen.

ß-Phenyläthyl-lithium wurde durch Umsetzung von 7.0 g (1.0 Mol) Lithium mit 92.5 g (0.5 Mol) ß-Phenyl-äthylbromid in etwa 300 ccm abs.Äther unter Reinstickstoff dargestellt. Man ließ das Bromid unverdünnt (nur zögerndes Anspringen der Reaktion) im Laufe von 4 Stdn. zufließen, rührte weitere 30 Min., bewahrte über Nacht im Eisbad auf und füllte dann in eine Bürette um. Es wurden 350 ccm einer 0.75 n Lösung erhalten (52%).

Der folgende Schritt wurde in einem 50-ml-Zweihalskolben durchgeführt, auf dessen seitlichen Schliff ein Destillationsaufsatz gebracht wurde. Durch den zentralen Schliff war das Kölbchen mit einem Tropftrichter verbunden, der das Arbeiten unter Stickstoff erlaubte.
Unter Rein-Stickstoff ließ man innerhalb 5 Min. 14.7 ccm der ß-Phenyl-äthyl-lithium-Lösung (11 mMol) zur Lösung von 1.33 g LVII (10 mMol) in 15 ccm abs.Toluol fließen. Das tiefrote Gemisch wurde 2 Stdn. auf 100° erhitzt, wobei der Äther abdestillierte und ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach dem Erkalten stellte man die Stickstoffspülung aus, ersetzte den Destillationsaufsatz durch eine Gasbürette und ließ durch den Tropftrichter Wasser zufließen: Der Bodenkörper von Lithiumhydrid ging unter Entwicklung von 199 ccm Wasserstoff (89%) in Lösung.

Nun wurde die Toluol-Lösung dreimal mit halbkonzentrierter Salzsäure ausgeschüttelt, der Extrakt mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumsulfat verdampfte man das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Nach einem Vorlauf von 100 mg (Badtemperatur 75°/0.001 Torr) gingen bei 145° Badtemperatur/0.001 Torr 1.895 g LVI (80%) als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit über. Das Pikrat schmolz bei 192°.

Sowohl die freie Base als auch das Pikrat waren mit den durch Abbau von XLVI erhaltenen Präparaten identisch (IR-Vergleich bzw. Mischprobe).

Aromatisierung des 1-(ß-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolins (LVI)
832 mg LVI (3.5 mMol) wurden mit 100 mg Palladium-Mohr unter Stickstoff 1 1/2 Stdn. auf 265°, dann bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (118 ccm, 75%) 3 Stdn. auf 300° erhitzt.
Durch Hochvak.-Destillation erhielt man bei 145° Badtemperatur/0.001 Torr 683 mg 1-(ß-Phenyläthyl)-isochinolin (LIX) (84%), das als Pikrat mit einer authentischen Probe identifiziert wurde.

Direkte Überführung von 1-(ß-Phenyläthyl)-decahydro-isochinolin (LV) in 1-(ß-Phenyläthyl)-isochinolin (LIX)
878.8 mg (3.6 mMol) LV wurden in der eben beschriebenen Weise aromatisiert.
Man erhitzte 30 Min. auf 240° und führte die Dehydrierung dann durch 4-stdg. Erhitzen auf 300° zu Ende. Die Wasserstoffentwicklung betrug 290 ccm (72%). Durch Hochvak.-Destillation erhielt man 702 mg LIX (83%), das als Pikrat identifiziert wurde.

Synthese von 1-(ß-Phenyläthyl)-isochinolin (LIX)
1) 20.9 g 1-Cyano-2-benzoyl-1.2-dihydro-isochinolin (80 mMol) (LX) (84) wurden analog (49) in 90 ccm abs.Dioxan und 25 ccm abs.Äther bei -10° unter Stickstoff durch Zutropfen von 69 ccm einer 1.17 n ätherischen Phenyl-lithium-Lösung (81 mMol) metalliert. Man ließ während 30 Min. 17.8 g ß-Phenyläthylbromid (96 mMol) zufließen, rührte 2 Stdn. bei -10° und erhitzte anschließend zwei Stdn. zum Sieden.
Nach Waschen mit je 20 ccm Wasser, 0.5 n Salzsäure sowie noch einmal Wasser wurde filtriert und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das rohe Material wurde mit 11.2 g Kaliumhydroxyd (200 mMol) in 100 ccm 25-proz. Äthanol durch einstdg. Erhitzen auf dem Dampfbade verseift, mit Äther

extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels im Hochvak. bei 130-160° Badtemperatur/0.001 Torr destilliert.
Die Ausbeute an LIX betrug 3.79 g (20%); LIX wurde über das Pikrat charakterisiert.

2) Nach (48) wurde LIX in 83% Ausbeute dargestellt. Die orangegelben Nadeln des Pikrats schmolzen nach Umlösen aus Äthanol bei 191-192°; Schmp. des Hydrochlorids 170-171°, Brechungsindex von LIX n_D^{25} = 1.6262.

B. Strukturbeweis für 1.3-Diphenyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo [2.3-a]-isochinolin XLVII (Schmp. 125-126°)

Druckhydrierung mit RANEY-Nickel
12.00 g des Styrol-Adduktes XLVII (nicht ganz isomerenfrei, Schmp. 118°) wurden in 200 ccm Isopropanol mit 5 g RANEY-Nickel bei 150-180 Atm. Wasserstoffdruck 10 Stdn. auf 130° erhitzt.
Man engte i.Vak. ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Nach einem geringen Vorlauf (514 mg, Badtemperatur 140-160°/0.001; n_D^{25} = 1.5398) gingen bei 165-180°/0.003 Torr 10.712 g einer farblosen Flüssigkeit über, die in zwei Fraktionen aufgefangen wurde; n_D^{25} = 1.5400 bzw. 1.5431. Durch mehrmalige Redestillation erhielt man 1-(α-Phenyl-ß-cyclohexylamino-äthyl)-decahydro-isochinolin (LXII) als farbloses Öl ; n_D^{25} = 1.5403. Die Ausbeute beträgt 90%.

(A 134) 6.033 mg Substanz, 17.879 mg CO_2, 5.705 mg H_2O
3.622 mg Substanz, 0.290 ccm N_2 bei 26° und 714 Torr

$C_{23}H_{36}N_2$ (340.5)	ber.	C 81.12	H 10.66	N 8.23
	gef.	C 80.87	H 10.58	N 8.58

IR-Spektrum: Aliphatische CH-Valenzschwingung bei 2900 und 2840/cm, stark; NH-Valenzschwingung bei 3280/cm, schwach; ferner finden sich die Banden monosubstituierter Aromaten.

Auch von LXII ließen sich keine kristallinen Derivate gewinnen.

Partielle Aromatisierung von LXII zu 1-(α-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LXIII)

a. 513.6 mg LXII (1.6 mMol) wurden mit 150 mg Palladium-Mohr 3 Stdn. auf 300° erhitzt (175 ccm Wasserstoff). Durch Destillieren erhielt man folgende Fraktionen:
1) 136 mg farblose Flüssigkeit, Badtemperatur 70-140°/11 Torr.
Nach HINSBERG-Trennung ließen sich 84 mg Isochinolin (43%) isolieren und als Pikrat (Schmp. 220-222°) charakterisieren.
2) 178 mg LXIII (50%) als farbloses Öl, Badtemperatur 120-125°/0.001 Torr, n_D^{25} = 1.6047.
Reinigung durch erneute Destillation.

(A 128) 2.891 mg Substanz, 9.088 mg CO_2, 2.009 mg H_2O
2.939 mg Substanz, 0.164 ccm N_2 bei 25° und 715 Torr
$C_{17}H_{19}N$ (237.3) ber. C 86.03 H 8.07 N 5.90
gef. C 85.78 H 7.78 N 6.01

Pikrat und Jodmethylat waren ölig.

b. In einem weiteren Versuch erhitzte man 3.52 g LXII mit 200 mg Palladium-Mohr 35 Min. auf 250-260° (57 ccm Wasserstoff).
Die Umsetzung wurde dann abgebrochen, das Reaktionsgut in Äther aufgenommen, vom Katalysator getrennt und nach Abziehen des Lösungsmittels fraktioniert. Eine sehr tief siedende Base, vermutlich Ammoniak, war schon mit den Ätherdampfen flüchtig. Bei Badtemperatur bis 150°/720 Torr ging eine farblose Flüssigkeit über, die gaschromatographisch getrennt wurde. Cyclohexylamin wurde durch ein Vergleichschromatogramm als Hauptbestandteil identifiziert.
Aus den höher siedenden Fraktionen ließen sich außer unverändertem Ausgangsmaterial keine definierten Verbindungen isolieren.

Versuche zur Spaltung der Seitenkette in LXII

a. LXII konnte unzersetzt auf 280° erhitzt werden. Beim Zufügen von Palladium-Mohr trat jedoch sehr rasch Fragmentierung unter CN-Spaltung in der Seitenkette neben Bildung von Isochinolin ein.
LXIII konnte ohne Veränderung auf 300° erhitzt werden.

b. In einem Testversuch erhitzte man ein Gemisch von 1-Methyl-decahydro-isochinolin und Cyclohexyl-ß-phenäthylamin (52) auf 260°, ohne daß Zersetzung eintrat.
Nach Zufügen von 100 mg Palladium-Mohr wurde erneut erhitzt. Bereits bei 200-210° zeigte heftiges Sieden Fragmentierung an. Nach 5 Min. wurde die Reaktion abgebrochen (es hatten sich nur 5.0 ccm Wasserstoff abgespalten). Unter den Reaktionsprodukten ließ sich Cyclohexylamin nachweisen.

Aromatisierung von 1-(α-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LXIII) zu 1-(α-Phenyläthyl)-isochinolin (LXXI)
576 mg LXIII (2.4 mMol) wurden mit 100 mg Palladium-Mohr auf 290° erhitzt. Die Wasserstoffentwicklung (169 ccm, 157%; das verwendete LXIII enthielt noch höher hydrierte Anteile) war nach 75 Min. beendet. Bei 102-120° Badtemperatur/0.001 Torr gingen 489 mg LXXI (86%) als blaßgelbes Öl über; n_D^{25} = 1.5988.
Das Pikrat schmolz nach Umlösen aus Äthanol bei 156°.

(A 135) 2.943 mg Substanz, 6.433 mg CO_2, 1.031 mg H_2O
3.046 mg Substanz, 0.345 ccm N_2 bei 27° und 719 Torr
$C_{23}H_{18}N_4O_7$ (462.4) ber. C 59.74 H 3.92 N 12.12
gef. C 59.65 H 3.92 N 12.19

Der Misch-Schmp. des Pikrats mit dem unabhängig synthetisierten Materials zeigte keine Depression.

Versuche zur Synthese von 1-(α-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LXIII)

a. Eine Lösung von α-Phenyläthyl-lithium (54) in Tetrahydrofuran wurde durch Spaltung von Bis-(α-methylbenzyl)-äther (85) dargestellt.
Durch Doppeltitration (Gesamtalkali und Alkali nach Umsetzung mit Benzylchlorid) wurde ein Gehalt von 2.32 mMol metallorganischer Verbindung pro 10 ccm ermittelt.

Wie auf S. 85 beschrieben setzte man 2.01 g Bz-Tetrahydro-isochinolin LVII (15 mMol) in 20 ccm abs.Toluol mit 73.0 ccm der Lösung von .

α-Phenyläthyl-lithium (17 mMol) um.
Trotz 12-stdg. Erhitzens auf 110° bildete sich nur wenig Lithiumhydrid. Nach Zersetzen mit Wasser (47 ccm Wasserstoff, 14%) ließen sich durch Destillation bei 110-130° Badtemperatur/11 Torr 1.503 g LVII (75%) unverändert zurückgewinnen.

Auch bei Verwendung einer ganz frisch bereiteten Lösung von α-Phenyläthyl-lithium blieb die erwartete Umsetzung aus.

b. Einer Lösung von 3.00 g 1-Brom-Bz-tetrahydro-isochinolin (14.1 mMol) (55) in 50 ccm abs.Äther ließ man bei -50° unter Rühren im Stickstoffstrom 11.0 ccm einer 1.29 n n-Butyl-lithium-Lösung (14.1 mMol) zufließen. Nach 30 Min. wurde das gelbe Gemisch mit 1.85 g Acetophenon (15.4 mMol) in 15 ccm abs.Äther versetzt (Farbaufhellung). Man erwärmte innerhalb einer Stunde auf +5° und zersetzte mit 10 ccm Wasser.
Die Ätherschicht wurde mit 2 n Salzsäure extrahiert, die Base mit 2 n Natronlauge wieder freigesetzt und erneut in Äther aufgenommen.
Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gingen 125 mg Vorlauf (LVII) und dann bei 150-165° Badtemperatur/0.001 Torr 2.964 g gelbes, viscoses Öl über, bei dem es sich um 1-(α-Phenyl-α-hydroxyäthyl)-Bz-tetrahydro-isochinolin (LXV) handeln dürfte (83%).
Dafür spricht auch das IR-Spektrum: OH-Bande bei 3230/cm, Banden monosubstituierter Aromaten bei 758/cm und 700/cm.

Die hellgelben Nadeln des Pikrats schmolzen nach Umlösen aus Äthanol bei 158°.

(A 141) 3.569 mg Substanz, 7.501 mg CO_2, 1.502 mg H_2O
3.164 mg Substanz, 0.327 ccm N_2 bei 25° und 730 Torr

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (482.5)	ber. C 57.26	H 4.60	N 11.61
	gef. C 57.35	H 4.71	N 11.37

Man versuchte, LXV zu LXIII zu reduzieren. Bei 3-stdg. Rückflußkochen von 742 mg LXV mit 5.0 ccm 57-proz. Jodwasserstoffsäure und einer Spatelspitze rotem Phosphor trat jedoch völlige Verharzung ein.

In einem Versuch zur Dehydratisierung erhitzte man 904 mg LXV mit 3.0 ccm konzentrierter Schwefelsäure 1 Stde. auf 100°. Das Gemisch wurde

auf Eis gegossen; es schieden sich farblose Kristalle aus. Diese lösten sich in Natronlauge, doch ging aus dieser Lösung nichts in Äther über. Beim Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure erhielt man 1.06 g einer farblosen, stark sauer reagierenden Substanz mit Schmp. 337-338° (Zers.). Die Verbindung enthält Schwefel; vermutlich handelt es sich um LXVI (89%).

c. Durch langsames Eindestillieren von 14.3 g Methylbromid (150 mMol) zu 3.64 g Magnesium (150 mMol) in 150 ccm abs.Äther wurde eine Grignard-Lösung bereitet. Unter kräftigem Rühren ließ man 23.3 g 1-Benzoyl-isochinolin (49) (100 mMol) in 200 ccm abs.Äther einfließen; exotherme Reaktion.
Das dunkle Reaktionsgemisch wurde über Nacht aufbewahrt und dann mit je 100 ccm gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 2-proz. Salzsäure zersetzt. Man trennte die Schichten, zog die wäßrige Phase noch mit Äther aus und extrahierte die vereinigten Auszüge erschöpfend mit 10-proz. Salzsäure. Nun wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert und schließlich bei 155°/0.004 Torr destilliert. Das gelbe Öl kristallisierte rasch durch.
Durch halbquantitative IR-Analyse wurde ein Gehalt von etwa 5% Ausgangsmaterial im Destillat festgestellt. Durch Umlösen aus Cyclohexan erhielt man 16.78 g 1-(α-Phenyl-α-hydroxyäthyl)-isochinolin (LXVII) (76%) als farblose Kristalle mit Schmp. 90-91°.
Die Prismen der Analysenprobe schmolzen bei 92-93°.

(A 131) 3.257 mg Substanz, 9.811 mg CO_2, 1.789 mg H_2O
3.665 mg Substanz, 0.190 ccm N_2 bei 26° und 722 Torr
$C_{17}H_{15}NO$ (249.3) ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62
gef. C 82.20 H 6.15 N 5.62

Das IR-Preßlingsspektrum zeigt keine OH-Bande, was auf intermolekulare H-Brücken zurückzuführen sein muß. In Tetrachlorkohlenstoff-Lösung findet sich die OH-Valenzschwingung bei 3220/cm.

Perhydrierung von LXVII
7.00 g LXVII wurden 6 Stdn. bei 130-140° in 200 ccm Isopropanol mit 5 g frischem RANEY-Nickel und 160 Atm. Wasserstoff hydriert.
Durch Destillation erhielt man bei 130° Badtemperatur/0.001 Torr 5.942

g (n_D^{25} = 1.5161) eines Gemisches verschieden hoch hydrierter Produkte, das sich durch Fraktionieren nicht trennen ließ.

(A 113) 2.714 mg Substanz, 8.242 mg CO_2, 2.920 mg H_2O
4.630 mg Substanz, 0.255 ccm N_2 bei 25° und 714 Torr

$C_{17}H_{25}N$ (LXVIII, R = C_6H_5)	(243.4)	ber.	C 83.89	H 10.35	N 5.76
$C_{17}H_{31}N$ (LXVIII, R = C_6H_{11})	(249.4)	ber.	C 81.85	H 12.53	N 5.62
		gef.	C 82.87	H 12.04	N 5.92

Aromatisierung vorstehenden Gemisches

2.267 g Substanz wurden mit 100 mg Palladium-Mohr 2 1/2 Stdn. auf 250-270° erhitzt; die Wasserstoffentwicklung betrug 665 ccm.
Nach Entfernung des Katalysators gingen nach einem Vorlauf von 14 mg Isochinolin bei 120-135° Badtemperatur/0.001 Torr 1.522 g eines schwachgelben zähen Öles über.
Nach Abtrennung von unverändertem LXVIII mit Benzolsulfochlorid erhielt man durch Redestillation unter den angegebenen Bedingungen ein farbloses Öl (n_D^{25} = 1.5622).
Offensichtlich liegt immer noch ein Gemisch verschiedener Hydrierungsstufen vor.

(A 130) 4.720 mg Substanz, 14.669 mg CO_2, 4.017 mg H_2O
5.491 mg Substanz, 0.306 ccm N_2 bei 25° und 728 Torr

$C_{17}H_{19}N$ (LXIX, R = C_6H_5)	(237.3)	ber.	C 86.03	H 8.07	N 5.90
$C_{17}H_{25}N$ (LXIX, R = C_6H_{11})	(243.4)	ber.	C 83.89	H 10.35	N 5.76
		gef.	C 84.81	H 9.52	N 6.11

Synthese des 1-(α-Phenyläthyl)-isochinolins (LXXI)

1) α-Phenyl-propionsäure (Hydratropasäure)

267 g α-Brom-äthylbenzol (1.45 Mol) (86) wurden innerhalb 5 Stdn. mit 35.0 g Magnesium (äquivalente Menge) in 600 ccm abs. Äther bei 0° umgesetzt.
Unter Rühren leitete man bei 10° 2 Stdn. Kohlendioxyd (aus Trockeneis) ein. Durch Vakuumdestillation erhielt man schließlich bei 82-84°/0.004 Torr 65 g Hydratropasäure (30%) ((87): Sdp. 148°/15 Torr, 15%).

2) Hydratropasäure-(ß-phenäthyl)-amid

Hydratropasäure-chlorid wurde nach (57) durch Umsetzung mit Phosphortrichlorid bereitet; Sdp. 93-94°/11 Torr ((57): Sdp. 97-98°/12.5 Torr), Schmp. des Säureamids 92-93° ((57): Schmp. 91-92°).

Hydratropasäure-(ß-phenyläthyl)-amid erhielt man aus 63.5 g des Chlorids (376 mMol) und 48.4 g ß-Phenyläthylamin (400 mMol) in bekannter Weise. Aus Benzol/Petroläther (2:1) kamen 92.9 g farbloser, etwas schmieriger Kristalle (98%) mit Schmp. 80°.
Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus einem 1:3-Gemisch der beiden Solventien bei 86-86.5°; farblose Würfel.

(A 143) 3.322 mg Substanz, 0.174 ccm N_2 bei 25° und 702 Torr
$C_{17}H_{19}NO$ (253.4) ber. N 5.53
gef. N 5.54

3) 1-(α-Phenyläthyl)-3.4-dihydro-isochinolin (LXX)

5.00 g des Amids wurden in 100 ccm abs.Tetralin mit 15 g Phosphorpentoxyd unter kräftigem Rühren 30 Min. rückfließend gekocht. Man gab dann nochmals 15 g Pentoxyd zu und erhitzte eine weitere Stde.. Nach dem Erkalten wurde dekantiert und erst mit 20-proz. Natronlauge, dann mit halbkonzentrierter Salzsäure ausgeschüttelt. Man zog die saure Lösung noch mit Äther aus, machte dann alkalisch und nahm die freie Base in Äther auf.
Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert. Bei 125-135° Badtemperatur/0.006 Torr gingen 3.50 g LXX als blaßgelbes Öl über (75%); n_D^{26} = 1.5996.
Die durch erneute Destillation gereinigte Analysenprobe zeigte n_D^{25} = 1.6012.

(A 146) 4.326 mg Substanz, 0.239 ccm N_2 bei 25° und 715 Torr
$C_{17}H_{17}N$ (235.3) ber. N 5.95
gef. N 5.95

Mit ätherischer Pikrinsäure erhielt man hellgelbe Plättchen mit Schmp. 118-120°. Beim Umkristallisieren aus Äthanol trat teilweise Zersetzung ein.

4) 1-(α-Phenyläthyl)-isochinolin (LXXI)
Bei 2 1/2 stdg. Erhitzen von 1.779 g LXX (7.6 mMol) mit 200 mg Palladium-Mohr auf 300-320° wurden 100 ccm Wasserstoff (59%) entbunden.
Durch Destillation bei 115-130° Badtemperatur/0.001 Torr erhielt man 1.646 g LXXI (94%) als fast farbloses Öl, das rasch durchkristallisierte.
Die Analysenprobe wurde aus Methanol, dem in der Siedehitze Wasser bis zur Trübung zugesetzt wurde, umkristallisiert; farblose Prismen mit Schmp. 74-75°.

(A 127) 3.807 mg Substanz, 12.223 mg CO_2, 2.243 mg H_2O
3.766 mg Substanz, 0.205 ccm N_2 bei 25° und 702 Torr
$C_{17}H_{15}N$ (233.3) ber. C 87.51 H 6.48 N 6.00
gef. C 87.62 H 6.59 N 5.75

Das Pikrat schmolz nach Umlösen aus Äthanol bei 157-158°.
Mischprobe und IR-Vergleich zeigten die Identität mit dem durch Abbau von XLVII gewonnenen Präparat.

Versuche zur Überführung von LXVII in LXXI
schlugen fehl.
Mit Palladium auf Bariumsulfat bzw. Palladium-Mohr als Katalysator wurde bei Raumtemperatur kein Wasserstoff aufgenommen.

5.123 α.ß-Ungesättigte Carbonylverbindungen und Nitrile

1.2-cis-3-Phenyl-1.2-dicarbomethoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]-isochinolin (LXXII)
Eine Lösung von 1.855 g XIII (6.1 mMol) und 2.50 ccm Maleinsäure-dimethylester (20 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid wurde mit 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) versetzt und 48 Stdn. geschüttelt.
Man verdünnte mit Wasser, extrahierte mit Äther und Chloroform und trocknete dann über Natriumsulfat. Durch Einengen ließen sich 1.010 g LXXII als farblose Kristalle mit Schmp. 153-155° gewinnen (45%).
Aus Acetonitril Würfel mit Schmp. 156.5°.

(A 106) 2.710 mg Substanz, 6.882 mg CO_2, 1.590 mg H_2O
2.887 mg Substanz, 0.205 ccm N_2 bei 22° und 719 Torr
$C_{21}H_{22}N_2O_4$ (366.4) ber. C 68.83 H 6.05 N 7.65
gef. C 69.30 H 6.56 N 7.77

1.2-trans-3-Phenyl-1.2-dicarbomethoxy-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo-[2.3-a]isochinolin (LXXIII)
1.873 g XIII (6.2 mMol) wurden mit 2.989 g Fumarsäure-dimethylester (21 mMol) wie für LXXII beschrieben umgesetzt.
Man goß in Wasser, extrahierte mit Chloroform, entfernte überschüssiges Dipolarophil durch Vakuumsublimation und digerierte den Rückstand mit Acetonitril: 1.023 g LXXIII mit Schmp. 88-90° (45%).
Aus n-Propanol kamen farblose Prismen, die bei 96.5-97.5° schmolzen.

(A 126) 3.333 mg Substanz, 8.416 mg CO_2, 1.829 mg H_2O
4.036 mg Substanz, 0.274 ccm N_2 bei 27° und 727 Torr
$C_{21}H_{22}N_2O_4$ (366.4) ber. C 68.83 H 6.05 N 7.65
gef. C 68.91 H 6.14 N 7.38

1-Cyano-bzw.2-Cyano-3-(2'.4'-dinitro-phenyl)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (LXXIV)
1.980 g VI (5.0 mMol) wurden mit 3.00 ccm Acrylsäure-nitril (46 mMol) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20.0 ccm Dimethylformamid 15 Stdn. geschüttelt.
Man engte i.Vak. ein und nahm den Rückstand in Äthanol auf. Nach 10 Wochen hatten sich 1.483 g braungelber Kristalle abgeschieden, die bei 105° zu sintern begannen und bei 165° völlig geschmolzen waren (81% Roh-addukt).
Durch Umlösen aus Methanol/Acetonitril unter Zusatz von Kohle erhielt man gelbe Prismen mit Schmp. 214.5° (Zers.).

(A 30) 4.099 mg Substanz, 8.880 mg CO_2, 1.530 mg H_2O
3.919 mg Substanz, 0.679 ccm N_2 bei 23° und 721 Torr
$C_{18}H_{15}N_5O_4$ (365.3) ber. C 59.17 H 4.14 N 19.17
gef. C 59.12 H 4.18 N 18.95

N-(2',4'-Dinitro-anilino)-3.4-dihydro-isochinolinium-bromid (VI) und Benzal-acetophenon

Unter den für Maleinester beschriebenen Bedingungen setzte sich VI nicht mit Benzal-acetophenon um.

In einem zweiten Versuch erhitzte man 1.953 g VI (5.0 mMol) und 2.067 g des Dipolarophils (10.0 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid mit 1.00 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) 1 Stde. auf 100°.
Neben 98% Benzal-acetophenon wurde das Benztriazol-oxyd LXXVI isoliert.

2-Phenyl-3-(p-chlor-phenyl)-1-benzoyl- bzw. 1-Phenyl-3-(p-chlor-phenyl)-2-benzoyl-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (LXXV)

2.113 g XII (6.3 mMol) wurden mit 2.121 g Benzal-acetophenon (10.2 mMol) und 1.0 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid 1 Stde. auf 100° erhitzt.
Nach Verdünnen mit der gleichen Menge Wasser und Einschütteln des Adduktes in Äther wurden 1.882 g LXXV mit Schmp. 189° abgesaugt, weitere 226 mg kamen aus der Mutterlauge (72.5%).
Aus Acetonitril fast farblose Nädelchen mit Schmp. 190°.

(A 74) 2.955 mg Substanz, 8.375 mg CO_2, 1.430 mg H_2O
3.605 mg Substanz, 0.217 ccm N_2 bei 26° und 702 Torr

$C_{30}H_{25}ClN_2O$ (465.0) ber. C 77.49 H 5.42 N 6.03
gef. C 77.34 H 5.41 N 6.35

VI + Äthylcinnamat, Mesityloxyd und Benzal-aceton

Bei der Einwirkung von Zimtsäure-äthylester, Mesityloxyd und Benzal-aceton auf VI bei Raumtemperatur in Gegenwart von Pyridin trat keine Umsetzung ein.
Temperatursteigerung auf 128° verursachte Zersetzung.

Cumarin als Dipolarophil

2.069 g XII (6.1 mMol) wurden in 20 ccm Dimethylformamid mit 1.00 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) und 2.206 g Cumarin (15.0 mMol) 1 Stde. auf 100° erhitzt.
Nach Absaugen des Triäthyl-ammoniumbromids verdünnte man mit Wasser und zog mit Äther aus. Das Lösungsmittel wurde verdampft und überschüssi-

ges Cumarin bei 135°/0.001 Torr abgezogen. Man nahm den Rückstand in Benzol auf und erhielt durch Chromatographieren an neutralem Aluminiumoxyd eine geringe Menge farbloser Kristalle, die nach Umlösen aus Acetonitril bei 173-175° (Zers.) schmolzen.
Die Struktur der Verbindung ist ungeklärt; es handelt sich weder um ein Addukt, noch um das Hexahydro-tetrazin XIV.

(A 75) 3.230 mg Substanz, 8.564 mg CO_2, 1.710 mg H_2O
2.663 mg Substanz, 0.248 ccm N_2 bei 25° und 710 Torr

Addukt $C_{24}H_{19}ClN_2O_2$ (402.9)	ber.	C 71.54	H 4.75	N 6.95
XIV (513.4)	ber.	C 70.17	H 5.10	N 10.91
	gef.	C 72.36	H 5.92	N 9.97

Phenanthren als Dipolarophil
Ein Ansatz mit 2.069 g XII (6.1 mMol) und 2.507 g Phenanthren (14.1 mMol) wurde wie für Cumarin beschrieben durchgeführt.
Als einziges kristallines Reaktionsprodukt isolierte man in geringer Menge eine farblose Substanz ungeklärter Konstitution, die nach Umlösen aus Acetonitril bei 233° schmolz.

(A 76) 2.804 mg Substanz, 7.368 mg CO_2, 1.370 mg H_2O
3.395 mg Substanz, 0.315 ccm N_2 bei 23° und 721 Torr

Addukt $C_{29}H_{23}ClN_2$ (435.0)	ber.	C 80.08	H 5.33	N 6.44
	gef.	C 71.71	H 5.47	N 10.15

In einem zweiten Versuch erhitzte man 916 mg XIV (1.8 mMol) mit 5.211 g Phenanthren (29.4 mMol) ohne Lösungsmittel 5 Stdn. auf 100°.
96% XIV wurden unverändert isoliert.

5.124 Additionen an Enamine und Enoläther

8-Phenyl-5.6.8.8a.10(bzw.9).11(bzw.10).11a.11b-octahydro-furo[2'.3':3.4]- bzw. [2'.3':4.3]pyrazolo[1.5-a]isochinolin (LXXVII)
1.11g XV (2.5 mMol) wurden im Bombenrohr mit 5.0 ccm abs.Benzol und 2.00 ccm Dihydrofuran (27 mMol) 5 Stdn. auf 100° erhitzt.

Man engte ein und digerierte den Rückstand mit wenig Acetonitril: 927 mg LXXVII als farblose Kristalle (63.5%) mit Schmp. 119-120°. Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus Acetonitril bei 121°.

(A 123) 3.450 mg Substanz, 9.907 mg CO_2, 2.063 mg H_2O
3.329 mg Substanz, 0.286 ccm N_2 bei 27° und 727 Torr
$C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4) ber. C 78.05 H 6.89 N 9.58
gef. C 78.36 H 6.69 N 9.35

8-(2',4'-Dinitro-phenyl)-5.6.8.8a.10.11.12a.12b-octahydro-12H-pyrano-[2',3':3.4]pyrazolo[1.5-a]isochinolin (LXXVIII)
1.975 g VI (5.0 mMol) und 5.00 ccm Dihydropyran (55 mMol) wurden mit 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid 15 Stdn. auf 128° erhitzt.
Durch Einengen i.Vak. erhielt man ein dunkles Öl, das im Laufe von 10 Wochen teilweise kristallisierte. Man saugte ab und preßte auf Ton: 585 mg LXXVIII (30%) mit Schmp. 213-215°.
Aus Acetonitril gelbe Nädelchen, die bei 215.5-216° schmolzen.

(A 27) 3.033 mg Substanz, 6.779 mg CO_2, 1.365 mg H_2O
3.110 mg Substanz, 0.406 ccm N_2 bei 26° und 721 Torr
$C_{20}H_{20}N_4O_5$ (396.4) ber. C 60.60 H 5.09 N 14.14
gef. C 60.99 H 5.04 N 14.14

XV und Dihydropyran
Nach 5-stdg. Erhitzen von 1.11g XV (2.5 mMol) mit 2.00 ccm Dihydropyran (22 mMol) in 5.0 ccm Benzol auf 100° ließen sich lediglich 69% XV isolieren.

Versuche zur Umsetzung von XII, XIII und XIV mit 1-(N-Pyrrolidyl)-cyclohexen(1) und 1-(N-Pyrrolidyl)-cyclopenten(1)
1.515 g XIV (3.0 mMol) wurden mit 5.0 ccm 1-(N-Pyrrolidyl)-cyclohexen(1) in 10 ccm Dimethylformamid 50 Stdn. geschüttelt: 80% Hexahydro-tetrazin wurden zurückgewonnen.
Nach 16-stdg. Erhitzen auf 75° ließ sich keinerlei kristallines Material mehr isolieren.

Auch Versuchen mit den Hydrazoniumsalzen XII und XIII war kein Erfolg beschieden. Auch Ansätze mit 1-(N-Pyrrolidyl)-cyclopenten(1) verliefen negativ.

5.13 C=C-Doppelbindungen kumulierter Systeme

n-Heptadien-1.2 als Dipolarophil

1) 1.63 g XI (4.7 mMol) wurden mit 0.70 g Allen (7.3 mMol) (88) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid 15 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt.
83% XI wurden zurückisoliert.

2) Nach 12-stdg. Erhitzen von 2.42 g VI (6.2 mMol) mit 5.0 ccm Allen und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid auf 110° wurden lediglich 1.20 g (82%) des Benzotriazol-Derivates LXXVI erhalten.

3) 1.831 g XII (5.4 mMol) wurden im Bombenrohr mit 4.0 ccm Heptadien-1.2, 20 ccm Äthanol und 1.5 ccm Pyridin (19 mMol) 20 Stdn. auf 104-124° erhitzt.
Man engte i.Vak. ein und entfernte Pyridin-hydrobromid durch Digerieren mit Wasser. Der Rückstand wurde in Äthanol mit Kohle aufgekocht, nach Abdampfen des Lösungsmittels in Chloroform aufgenommen und an neutralem Aluminiumoxyd aufgezogen. Durch Eluieren mit Essigester erhielt man gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

1-Cyclohexyl-pentadien-1.2 als Dipolarophil

Das Allen wurde nach (89) aus α-Chlor-crotonaldehyd (90) und Hexahydrobenzylbromid (91) dargestellt; durch Verwendung des Bromids statt des Jodids (89) konnte die Ausbeute der ersten Stufe von 44% (89) auf 72% gesteigert werden.

1) 2.047 g VI (5.2 mMol) wurden mit 1.00 g Allen (6.7 mMol) und 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid 48 Stdn. geschüttelt. 98% VI konnten unverändert zurückgewonnen werden.

2) Durch 5-stdg. Erhitzen von XIII mit überschüssigem Cyclohexyl-pentadien und Triäthylamin in Dimethylformamid auf 90° erhielt man nur ölige Produkte.

1.1-Diphenyl-3-aryl-2-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (LXXIX - LXXXII)

1) Aryl = 2.4-Dinitrophenyl (LXXIX)
Beim Versetzen von 1.973 g VI (5.0 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid mit 1.00 ccm Pyridin (12 mMol) und 2.00 ccm Diphenylketen (11.4 mMol) trat exotherme Reaktion ein.
Man engte i.Vak. ein und digerierte mit Petroläther sowie anschließend mit Äthanol (zur Entfernung des Pyridinium-bromids): 2.633 g gelber Kristalle mit Schmp. 220-230° (Ausbeute quantitativ).
Aus Essigester kamen glänzende gelbe Schuppen mit Schmp. 242.5-243°.

(A 31) 3.156 mg Substanz, 7.940 mg CO_2, 1.310 mg H_2O
3.673 mg Substanz, 0.375 ccm N_2 bei 27° und 719 Torr
$C_{29}H_{22}N_4O_5$ (506.5) ber. C 68.76 H 4.38 N 11.06
gef. C 68.66 H 4.64 N 10.99

2) Aryl = p-Nitrophenyl (LXXX)
Wie unter 1) beschrieben wurden 1.703 g XI (4.9 mMol) mit 2.00 ccm Diphenylketen (11.4 mMol) umgesetzt.
Nach Aufbewahren über Nacht waren 1.367 g LXXX mit Schmp. 170-185° auskristallisiert. Aus der Mutterlauge kamen nach Einengen i.Vak. und Digerieren mit Benzol/Acetonitril weitere 342 mg mit Schmp. 190-200° (zusammen 74%). Das Pyridinium-bromid blieb gelöst.
Die Analysenprobe (hellgelbes Kristallpulver) schmolz nach Umlösen aus Acetonitril bei 199-199.5°.
LXXX ist lichtempfindlich; Rotfärbung.

(A 34) 3.342 mg Substanz, 9.200 mg CO_2, 1.550 mg H_2O
4.944 mg Substanz, 0.407 ccm N_2 bei 26° und 725 Torr
$C_{29}H_{23}N_3O_3$ (461.5) ber. C 75.47 H 5.02 N 9.11
gef. C 75.12 H 5.19 N 8.97

3) Aryl = p-Chlorphenyl (LXXXI)
Eine Suspension von 1.651 g XIV (3.2 mMol) in 15.0 ccm Dimethylformamid wurde mit 2.00 ccm Diphenylketen (11.4 mMol) versetzt; die exotherme Reaktion war nach wenigen Minuten beendet.

Man engte i.Vak. ein und digerierte den Rückstand mit Acetonitril: 2.816 g LXXXI als farbloses Kristallpulver mit Schmp. 189-190° (97%). Die Analysenprobe schmolz nach Umlösen aus Acetonitril bei 198-199°.

(A 86) 3.829 mg Substanz, 10.810 mg CO_2, 1.800 mg H_2O
3.122 mg Substanz, 0.183 ccm N_2 bei 25° und 707 Torr
$C_{29}H_{23}ClN_2O$ (451.0) ber. C 77.23 H 5.14 N 6.21
gef. C 77.04 H 5.26 N 6.25

4) Aryl = Phenyl (LXXXII)
Wie unter 3) wurden 1.705 g XV (3.8 mMol) mit 3.00 ccm Diphenylketen (17 mMol) umgesetzt.
Man isolierte 2.821 g LXXXII (88%) mit Schmp. 199-202°.
Aus Acetonitril farblose glitzernde Würfel mit Schmp. 203°.

(A 104) 2.934 mg Substanz, 9.000 mg CO_2, 1.490 mg H_2O
2.969 mg Substanz, 0.187 ccm N_2 bei 23° und 724 Torr
$C_{29}H_{24}N_2O$ (416.5) ber. C 83.62 H 5.81 N 6.73
gef. C 83.73 H 5.68 N 6.76

1.1-Diphenyl-3-(p-chlor-phenyl)-2-phenylimino-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-pyrazolo[2.3-a]isochinolin (LXXXIV)
1.78 g XIV (3.5 mMol) wurden in 20 ccm Dimethylformamid mit 2.0 g Diphenylketen-N-phenylimin (92) (7.4 mMol) 2 1/2 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Aufnehmen in Acetonitril und sehr wenig Benzol erhielt man 2.618 g LXXXIV als farblose Nädelchen mit Schmp. 218-219°, weitere 311 mg aus der Mutterlauge (zusammen 81%).
Die Analysenprobe wurde aus Acetonitril/Benzol (20:1) umkristallisiert; farblose lockere Nadeln mit Schmp. 218°.

(A 103) 3.491 mg Substanz, 10.252 mg CO_2, 1.690 mg H_2O
2.973 mg Substanz, 0.222 ccm N_2 bei 23° und 724 Torr
$C_{35}H_{28}ClN_3$ (526.1) ber. C 79.91 H 5.37 N 7.99
gef. C 80.14 H 5.42 N 8.20

5.2 Additionen an die C=N-Doppelbindung kumulierter Systeme

5.21 Isocyanate, Senföle und Kaliumselenocyanat

1.3-Diphenyl-2-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[1.5-a]isochinolin (LXXXV)

15.0 g XV (33.8 mMol) wurden in 50 ccm Dimethylformamid mit 9.80 ccm Phenylisocyanat (90 mMol) 2 Stdn. geschüttelt.

Nach Einengen i.Vak. trennte man durch Aufnehmen in abs.Benzol von etwas Diphenylharnstoff und engte das Filtrat unter Zusatz von Äthanol ein: 22.9 g LXXXV mit Schmp. 146° (100%).

Umlösen aus Benzol/Äthanol steigerte den Schmp. auf 147°; farblose verfilzte Nädelchen.

(A 101) 4.076 mg Substanz, 11.600 mg CO_2, 2.130 mg H_2O
3.401 mg Substanz, 0.381 ccm N_2 bei 24° und 724 Torr

$C_{22}H_{19}N_3O$ (341.4) ber. C 77.40 H 5.61 N 12.31
gef. C 77.66 H 5.85 N 12.27

1-Phenyl-3-(p-chlor-phenyl)-2-oxo-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo-[1.5-a]isochinolin (LXXXVI)

Beim Versetzen einer Suspension von 1.968 g XII (5.8 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid mit 1.00 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) und 1.00 ccm Phenylisocyanat (9.2 mMol) erfolgte die Umsetzung unter Selbsterwärmung. Man saugte vom Triäthylammonium-bromid ab, engte das Filtrat i.Vak. ein und nahm in Benzol auf; restliches Amin-hydrobromid blieb ungelöst zurück. Beim Einengen unter Zusatz von Petroläther kamen 2.202 g LXXXVI (100%) mit Schmp. 174°.

Aus abs.Äthanol/Benzol verfilzte farblose Nädelchen mit Schmp. 176-177°.

(A 42.3) 2.880 mg Substanz, 7.415 mg CO_2, 1.250 mg H_2O
4.770 mg Substanz, 0.470 ccm N_2 bei 24° und 723 Torr

$C_{22}H_{18}ClN_3O$ (375.8) ber. C 70.30 H 4.83 N 11.18
gef. C 70.26 H 4.86 N 10.77

Auch mit XIV verlief die Umsetzung in Dimethylformamid bei Raumtemperatur quantitativ.

Reduzierende Spaltung von LXXXV

a. 1.00 g Addukt wurde in 80 ccm Äthanol und 20 ccm Eisessig mit 5.0 g Zink-Staub 6 Stdn. am Rückflußkühler gekocht.
78% LXXXV ließen sich unverändert isolieren.

b. 2.00 g Addukt wurden in 200 ccm heißem t-Butanol gelöst und mit 4 g RANEY-Nickel 7 Stdn. bei 95° und 95 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung erhielt man 926 mg Diphenylharnstoff (75%), der durch Mischprobe identifiziert wurde.
Aus der Mutterlauge konnten mit Schwefelkohlenstoff 662 mg des Tetrahydro-isochinolinium-salzes der vom Tetrahydro-isochinolin abgeleiteten Dithiocarbaminsäure mit Schmp. 170° (Zers.) isoliert werden (67%), identifiziert durch IR-Spektrum und Misch-Schmp. mit authentischem Material.

Versuch einer sauren Hydrolyse der Aminalbindung in LXXXV
Eine Lösung von 1.004 g LXXXV (3.0 mMol) in 20 ccm siedendem Äthanol wurde mit der äquivalenten Menge schwefelsaurer Dinitrophenyl-hydrazin-Lösung (22 ccm) über Nacht unter Rückfluß gekocht.
Beim Erkalten schieden sich 95% Addukt unverändert aus.

Unabhängige Synthese von LXXXV
In eine Lösung von 200 mg XXVI und 2.0 ccm Triäthylamin in 10 ccm abs. Benzol leitete man unter Wasserkühlung 3 Stdn. Phosgen ein; Abscheidung von Triäthyl-ammoniumchlorid.
Nach Einengen i.Vak. wurde mit Wasser und Äther digeriert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 198 mg LXXXV als farblose Nadeln (92%) mit Schmp. 146°. Mischprobe ohne Depression.
Unter den milden Reaktionsbedingungen kann eine Rückspaltung des Anilin-adduktes XXVI wohl ausgeschlossen werden.

Chlorsulfonyl-isocyanat als Dipolarophil
XIV und XV reagierten in abs.Benzol mit Chlorsulfonyl-isocyanat unter Selbsterwärmung; es schieden sich gelbe kristalline Produkte aus (Zers.-P. etwa 100-110°), die nicht gereinigt werden konnten.
Auch Versuche, zu einem kristallinen Ester oder Anilid zu kommen, waren erfolglos.

1.3-Diphenyl-2-thiono-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[1.5-a]isochinolin (LXXXVII)

1.50 g XV (3.4 mMol) wurden in 20 ccm Dimethylformamid mit einem Überschuß an Phenylsenföl 10 Min. auf 80° erhitzt.

Beim Erkalten kristallisierten 2.16 g LXXXVII (90%) als farblose Nadeln mit Schmp. 209-211° (Zers.).

Nach Umlösen aus Acetonitril schmolz die Verbindung bei 213° (Zers.).

(A 109) 2.764 mg Substanz, 7.525 mg CO_2, 1.420 mg H_2O
3.584 mg Substanz, 0.375 ccm N_2 bei 27° und 723 Torr

$C_{22}H_{19}N_3S$ (357.5) ber. C 73.92 H 5.36 N 11.76
gef. C 74.30 H 5.75 N 11.33

1-Phenyl-3-(p-chlor-phenyl)-2-thiono-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[1.5-a]isochinolin (LXXXVIII)

1.54 g XIV (6.0 mMol) wurden in 20 ccm abs.Benzol mit 3.0 ccm Phenylsenföl (25 mMol) 10 Min. am Rückflußkühler erhitzt.

Man engte i.Vak. ein und digerierte den kristallinen Rückstand mit Acetonitril: 2.120 g LXXXVIII mit Schmp. 173-174° (90%).

Aus Acetonitril farblose Nadeln mit Schmp. 175°. Die Verbindung ist lichtempfindlich.

(A 124) 4.022 mg Substanz, 9.994 mg CO_2, 1.689 mg H_2O
3.955 mg Substanz, 0.380 ccm N_2 bei 25° und 709 Torr

$C_{22}H_{18}ClN_3S$ (391.9) ber. C 67.42 H 4.63 N 10.72
gef. C 67.81 H 4.70 N 10.29

Unabhängige Synthese von LXXXVIII

Einer Lösung von 1.75 g XXVII (5.0 mMol) in 20 ccm abs.Benzol ließ man 0.90 ccm Thiophosgen (11.8 mMol) zufließen; Abscheidung roter Schmieren. Nun wurden unter Kühlung 3.0 ccm Triäthylamin zugegeben. Unter spontaner Erwärmung schieden sich aus der dunkelrot gewordenen Lösung farblose Nadeln aus.

Man rührte noch 2 Tage bei Raumtemperatur und chromatographierte dann direkt an neutralem Aluminiumoxyd. Beim Eluieren mit Tetrachlorkohlenstoff, dann Benzol erhielt man ein gelbes Öl, das beim Digerieren mit Acetonitril kristallisierte:

1.465 g farbloser Kristalle mit Schmp. 170-173° (75%), nach Umlösen aus Acetonitril mit Schmp. 176°, identisch mit LXXXVIII (Mischprobe).

Versuche zur Überführung der Phenylsenföl- in die Phenylisocyanat-Addukte

a. 300 mg LXXXVII wurden in 30 ccm abs.Äthanol 3 Tage bei Raumtemperatur mit 2.0 g gelbem Quecksilber-oxyd gerührt.
Man isolierte 261 mg Ausgangsmaterial (87%).

b. 357 mg LXXXVII wurden mit 2.0 g gelbem Quecksilber-oxyd 6 Tage in abs.Benzol unter Rückfluß gekocht.
Es bildete sich kein Quecksilber-sulfid.

c. 250 mg LXXXVII wurden in 20 ccm Wasser mit 450 mg Natriumperoxyd 24 Stdn. bei Raumtemperatur kräftig gerührt.
Durch Absaugen ließen sich 230 mg Addukt zurückgewinnen (92 %).

3-Phenyl-2-thiono-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[3.2-a]isochinolin (LXXXIX)
Die Lösung von 1.82 g XIII (6.0 mMol) und 1.00 g Kaliumrhodanid (10.3 mMol) in 40 ccm abs.Äthanol wurde über Nacht gerührt.
Man saugte den farblosen Niederschlag ab und zog die Mutterlauge nach Verdünnen mit Wasser mit Chloroform aus. Nach Abdampfen des Lösungsmittels ließen sich gelbliche Nadeln isolieren, die mit der Hauptmenge identisch waren. Durch Umlösen aus Essigester erhielt man 1.875 g LXXXIX (78%) mit Schmp. 182-183° (teilw.Zers.).
Die feinen farblosen Nädelchen der Analysenprobe schmolzen bei 177°(Zers.).
LXXXIX ist lichtempfindlich (Gelbfärbung).

(A 94) 3.183 mg Substanz, 8.002 mg CO_2, 1.570 mg H_2O
2.839 mg Substanz, 0.386 ccm N_2 bei 26° und 723 Torr

$C_{16}H_{15}N_3S$ (281.4) ber. C 68.30 H 5.37 N 14.94
gef. C 68.60 H 5.52 N 14.77

3-(p-Chlor-phenyl)-2-thiono-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[3.2-a]-isochinolin (XC)
Die Darstellung folgte dem für LXXXIX beschriebenen Verfahren.
Man erhielt 84% XC; die farblosen Nadeln (lichtempfindlich!) schmolzen nach Umkristallisieren aus Essigester bei 183.5°.

(A 129) 3.603 mg Substanz, 8.049 mg CO_2, 1.471 mg H_2O
3.034 mg Substanz, 0.363 ccm N_2 bei 27° und 727 Torr
$C_{16}H_{14}ClN_3S$ (315.8) ber. C 60.85 H 4.47 N 13.31
gef. C 60.96 H 4.57 N 13.02

Entschwefelung von LXXXIX zu 3-Phenyl-2-oxo-2.3.5.6-tetrahydro-1.2.4-triazolo[3.2-a]isochinolin (XCI)
333 mg LXXXIX wurden in 15 ccm Äthanol mit 2.0 g gelbem Quecksilber-oxyd 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht.
Nach Absaugen der Quecksilberverbindungen und Einengen wurden 294 mg (94%) XCI erhalten.
Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 1700/cm.
Durch Lösen in Essigester und Einengen mit Benzol/Cyclohexan (1:1) erhielt man feine farblose Nadeln mit Schmp. 169°.

(A 149) 3.620 mg Substanz, 9.678 mg CO_2, 1.638 mg H_2O
3.890 mg Substanz, 0.575 ccm N_2 bei 25° und 718 Torr
$C_{16}H_{13}N_3O$ (263.3) ber. C 72.99 H 4.98 N 15.96
gef. C 72.96 H 5.06 N 16.05

XCIII blieb bei der Einwirkung von gelbem Quecksilberoxyd unverändert.

3-(p-Chlor-phenyl)-2-seleno-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[3.2-a]-isochinolin (XCIV)
Eine Suspension von 2.02 g XII (6.0 mMol) und 1.00 g Kalium-selenocyanat (6.9 mMol) (93) in 30 ccm Acetonitril wurde 24 Stdn. gerührt.
Durch Absaugen und Waschen mit Wasser erhielt man 1.35 g XCIV (62%), durch Spuren von Selen rot gefärbt, mit Schmp. 161-167°.
Beim Umlösen aus Methylenchlorid/Cyclohexan ließ sich das Selen abtrennen. Die Analysenprobe schmolz bei 171.5-172.5° (Zers.), Bräunung ab 163°; farblose Prismen.

(A 120) 3.327 mg Substanz, 0.358 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr
$C_{16}H_{14}ClN_3Se$ (362.7) ber. N 11.59
gef. N 11.73

Umsetzung von XIII mit Thioharnstoff
Eine Lösung von 1.970 g XIII (6.5 mMol) und 1.00 g (13.2 mMol) Thioharnstoff in 30 ccm abs.Äthanol wurde 24 Stdn. rückfließend gekocht.
Durch Einengen erhielt man 1.597 g XIII (81%) zurück.

5.22 Additionen an Carbodiimide

1-Isopropyl-3-phenyl-2-(isopropyl-imino)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[1.5-a]isochinolin (XCV)
1.812 g XIII (6.0 mMol) wurden in 20 ccm Dimethylformamid mit 10.0 ccm Di-isopropyl-carbodiimid (Sdp. 36-37°/10 Torr) (ca. 65 mMol) und 1.00 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) 4 Stdn. auf 90° erhitzt.
Nach Eingießen in eine Lösung von 500 mg Natriumhydroxyd in 25 ccm Wasser und Ausäthern engte man ein, zuletzt im Hochvakuum (Badtemperatur bis 90°).
Aus Benzol/abs.Äthanol kamen 1.513 g XCV (73%) als gelbliche verfilzte Nadeln, die oberhalb 94° sinterten und bei 98.5-99° schmolzen.
Durch Umlösen aus abs.Äthanol (Impfen!) erhielt man farblose Nädelchen mit Schmp. 100.5-101.5°.

(A 64) 2.791 mg Substanz, 7.783 mg CO_2, 2.040 mg H_2O
3.283 mg Substanz, 0.470 ccm N_2 bei 23° und 721 Torr
$C_{22}H_{28}N_4$ (348.5) ber. C 75.82 H 8.10 N 16.08
gef. C 76.10 H 8.18 N 15.66

1-Isopropyl-3-(p-chlor-phenyl)-2-(isopropyl-imino)-1.2.3.5.6.10b-hexahydro-1.2.4-triazolo[1.5-a]isochinolin (XCVI)
Ein Versuch mit 2.05 g XII (6.1 mMol) wurde wie unter XCV beschrieben durchgeführt.
Nach Einengen im Hochvak. erstarrte der Rückstand zu 2.03 g schwach gelblicher Kristalle mit Schmp. 143-144° (87.5%).
XCVI kristallisierte aus Acetonitril in farblosen Prismen mit Schmp. 146.5-147°.

(A 66) 2.674 mg Substanz, 6.790 mg CO_2, 1.800 mg H_2O
3.860 mg Substanz, 0.512 ccm N_2 bei 24° und 710 Torr
$C_{22}H_{27}ClN_4$ (382.9) ber. C 69.00 H 7.11 N 14.63
gef. C 69.30 H 7.53 N 14.24

5.3 Additionen an die C=S-Doppelbindung

2.2.3-Triphenyl-2.3.5.6-tetrahydro-10bH-1.3.4-thiadiazolo[2.3-a]isochinolin (XCVIII)

1.895 g XV (4.3 mMol) wurden in 15 ccm abs.Benzol mit 1.81 g Thiobenzophenon (9.1 mMol) (94) 1 Stde. geschüttelt.

Rascher Farbumschlag von tiefblau nach schmutzig-grün, Abscheidung farbloser Nadeln.

Durch Absaugen isolierte man 1.112 g XCVIII mit Schmp. 142° (Verfärbung ab 130°), weitere 1.235 g kamen nach Einengen der Mutterlauge i.Vak. (zusammen 65%).

Wegen der Labilität der Verbindung wurde das Rohprodukt lediglich mit Acetonitril gewaschen: Farblose verfilzte Nadeln mit Schmp. 147.5-149.5° (Zers.; blaugrüne Schmelze).

(A 110) 3.043 mg Substanz, 8.963 mg CO_2, 1.680 mg H_2O
4.035 mg Substanz, 0.258 ccm N_2 bei 27° und 715 Torr

$C_{28}H_{24}N_2S$ (420.6) ber. C 79.96 H 5.75 N 6.66
gef. C 80.38 H 6.18 N 6.84

XCVIII bildet in Benzol oder Methylenchlorid blaue Lösungen. Beim Kochen fällt XV aus. Die Verbindung ist nur in kristalliner Form und bei Lichtausschluß haltbar.

3-(p-Chlor-phenyl)-2-oxo-2.3.5.6-tetrahydro-10bH-1.3.4-thiadiazolo[2.3-a]-isochinolin (IC)

Kohlenoxysulfid wurde nach (95) dargestellt und über konzentrierter Natronlauge aufbewahrt.

In einer 100-ml Hydrierbirne wurden 1.564 g XIV (3.0 mMol) in 20 ccm Dimethylformamid suspendiert und bei Raumtemperatur in einer Atmosphäre von Kohlenoxysulfid 7 Stdn. geschüttelt; langsame Absorption. Die Reaktionsmischung roch nach Schwefelwasserstoff.

Man engte im Ölpumpenvakuum ein und brachte den Rückstand durch Anreiben mit Acetonitril zur Kristallisation. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge (Einengen i.Vak.!) betrag die Ausbeute an IC 1.548 g (80%).

Durch Tieftemperaturkristallisation aus Acetonitril erhielt man farblose Nadeln mit Schmp. 155-156° (Zers.).

(A 92/II) 2.980 mg Substanz, 6.670 mg CO_2, 1.240 mg H_2O
2.653 mg Substanz, 0.213 ccm N_2 bei 22° und 720 Torr

$C_{16}H_{13}ClN_2OS$ (316.8)	ber.	C 60.66	H 4.14	N 8.84
	gef.	C 61.08	H 4.66	N 8.80

Im IR-Spektrum findet sich eine Carbonylbande bei 1665/cm.

Erhitzt man beim Umlösen höher als 50°, so tritt Rückspaltung unter Abscheidung von XIV ein.

3-Phenyl-2-thiono-2.3.5.6-tetrahydro-10bH-1.3.4-thiadiazolo[2.3-a]isochinolin (C)
1.819 g XIII (6.0 mMol) wurden in 10 ccm Dimethylformamid mit 10.0 ccm Schwefelkohlenstoff (166 mMol) und 1.00 ccm Triäthylamin (7.2 mMol) 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt.
Man schüttelte mit 20 ccm 2.5-proz. Natronlauge, nahm das organische Material in Äther auf und saugte den Niederschlag von C ab: 1.583 g (88.5%) als gelbe Spieße mit Schmp. 178-179° (Zers.).
Umkristallisieren aus Acetonitril änderte den Schmp. nicht.

(A 63) 2.935 mg Substanz, 6.912 mg CO_2, 1.220 mg H_2O
3.243 mg Substanz, 0.273 ccm N_2 bei 24° und 710 Torr

$C_{16}H_{14}N_2S_2$ (298.4)	ber.	C 64.39	H 4.73	N 9.39
	gef.	C 64.27	H 4.65	N 9.04

3-(p-Chlor-phenyl)-2-thiono-2.3.5.6-tetrahydro-10bH-1.3.4-thiadiazolo-[2.3-a]isochinolin (CI)
Wie bei C beschrieben wurde auch ein Versuch mit 2.036 g XII (6.0 mMol) durchgeführt.
Man erhielt 1.820 g CI (91%) mit Schmp. 177° (Zers.).
Aus Acetonitril hellgelbe Prismen, Schmp. 176-177° (Zers. ab 170°).

(A 62) 3.173 mg Substanz, 6.740 mg CO_2, 1.160 mg H_2O
4.088 mg Substanz, 0.304 ccm N_2 bei 24° und 717 Torr

$C_{16}H_{13}ClN_2S_2$ (332.9)	ber.	C 57.73	H 3.94	N 8.42
	gef.	C 57.97	H 4.09	N 8.06

Die gleiche Verbindung CI erhielt man auch bei 15-stdg. Schütteln von XIV mit überschüssigem Schwefelkohlenstoff in Dimethylformamid. Ausbeute 90%.

Entschwefelung von C mit RANEY-Nickel

2.09 g Addukt (7.0 mMol) wurden in 70 ccm Tetrahydrofuran mit 2.0 ccm Wasser und 30 g ganz frischem RANEY-Nickel 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht.
Man filtrierte durch eine Extraktionshülse und zog den Katalysator im SOXHLET-Extraktor mit Tetrahydrofuran aus. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde unter vermindertem Druck destilliert.
Als erste Fraktion ging bei 40-60° Badtemperatur/0.01 Torr ein farbloses Öl über, das im IR-Spektrum eine NH-Bande zeigte. Durch Gaschromatographie an Apiezon L (6 m, 225°, 1.7 Atm. Wasserstoffdruck) ließen sich Anilin und N-Methyl-anilin identifizieren (Vergleichschromatogramm); Kontroll-Gaschromatographie an Flexol Weichmacher (6 m, 192°, 1.5 Atm. Wasserstoffdruck) erbrachte das gleiche Ergebnis.
Einige weitere Komponenten konnten nicht getrennt werden.
Eine zweite Fraktion ging bei 95-110° Badtemperatur/0.001 Torr über. Das Gemisch ließ sich im Gaschromatographen nicht trennen. Im IR-Spektrum fand sich außer der NH-Absorption auch eine Carbonylbande bei 1690/cm.

In einem 2.Ansatz erhitzte man 4.18 g C (14 mMol) in 100 ccm abs.Tetrahydrofuran mit 50 g wasserfreiem RANEY-Nickel 20 Stdn. am Rückflußkühler. Nach Aufarbeitung wie oben beschrieben wurden durch Destillation folgende Fraktionen erhalten:
1) 150-210°/720 Torr: 58 mg Öl;
2) 20-60° Badtemperatur/0.001 Torr: 1.456 g farblose Flüssigkeit;
3) 70-100° Badtemperatur/0.001 Torr: 212 mg Öl;
4) 140-150° Badtemperatur/0.001 Torr: 440 mg gelblicher Kristalle.
Im Kolben blieb ein beträchtlicher brauner Rückstand.

Die Fraktionen 1 und 2 wurden gemeinsam mit 150 mg Palladium-Mohr 3 1/2 Stdn. auf 210° erhitzt (Wasserstoffabspaltung: 69 ccm).
Nach erneuter Destillation führte man eine HINSBERG-Trennung mit Benzolsulfochlorid durch. Isoliert und durch Mischprobe identifiziert wurden:

Benzolsulfonsäure-anilid, Benzolsulfonsäure-N-methyl-anilid und Isochinolin (als Pikrat). Weitere Komponenten ließen sich nicht rein isolieren.

Fraktion 3 wurde nicht weiter untersucht, aus 4) erhielt man farblose Nadeln mit Schmp. 53-54°; IR-Spektrum: Carbonylbande bei 1645/cm.

Versuch einer Umsetzung von C mit Phenylisocyanat

Eine Lösung von 1.49 g Addukt (5.0 mMol) in 20 ccm abs.Tetrahydrofuran wurde mit 3.0 ccm Phenylisocyanat (27.6 mMol) 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

80% Ausgangsmaterial wurden unverändert zurückgewonnen.

Ergänzung zu S.67

Analyse von XXVI (Präparat von K.ADELSBERGER):

(AD 70) 3.472 mg Substanz, 10.160 mg CO_2, 2.112 mg H_2O

2.787 mg Substanz, 0.347 ccm N_2 bei 26° und 720 Torr

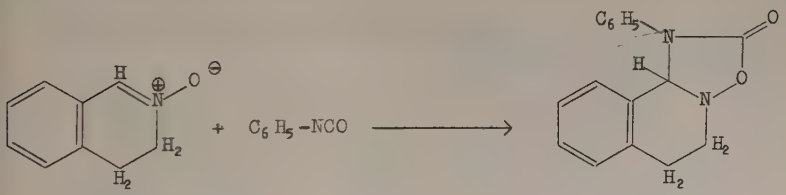
$C_{21}H_{21}N_3$	(315.4)	ber.	C 79.97	H 6.71	N 13.32
		gef.	C 79.86	H 6.81	N 13.47

C. Anhang

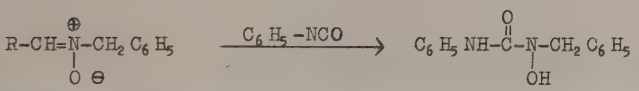
6.1 Einige Reaktionen rein aliphatisch substituierter Nitrone

6.11 Umsetzung mit Phenylisocyanat

Die Cycloaddition von Phenylisocyanat an C.N-diaryl-substituierte Nitrone zu 1.2.4-Oxdiazolidonen-5 ist lange bekannt (96).
Dieselbe Reaktion gehen auch cyclische dialkyl-substituierte Nitrone (z.B. CIII) ein (97, 98).
Bei Verwendung der offenkettigen C-Alkyl-N-benzyl-nitrone CV isolierte E.BECKMANN (99) dagegen das Carbanilidoprodukt CVI, das sich von dem den Nitronen zugrundeliegenden Benzyl-hydroxylamin ableitet.



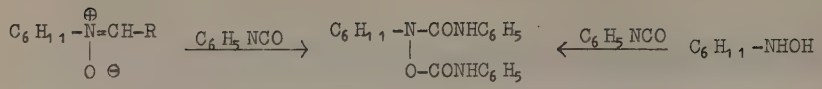
CIII CIV



R = H, CH_3, C_6H_{13}

CV CVI

Bei eigenen Versuchen, Phenylisocyanat an Methyl- und n-Propyl-N-cyclohexyl-nitron zu addieren, wurde als einziges kristallines Produkt die Carbanilido-Verbindung CIX gefaßt, die auch aus Cyclohexyl-hydroxylamin und überschüssigem Phenylisocyanat bereitet werden konnte.



CVII (R = CH_3)
CVIII (R = n-C_3H_7)

CIX

Verbindungen vom Typ CIX glaubte schon E.BECKMANN aus CV mit überschüssigem Phenylisocyanat erhalten zu haben, ohne sie jedoch rein zu isolieren (100).

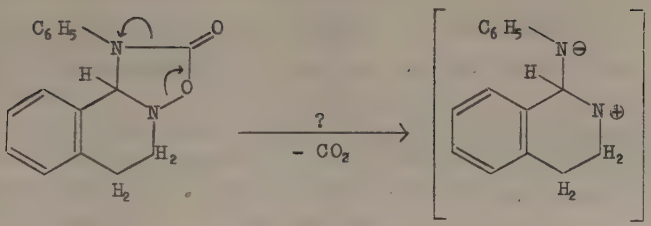
6.12 Addition von Norbornen an Propyl-N-cyclohexyl-nitron

Bei der Einwirkung von Norbornen auf Propyl-N-cyclohexyl-nitron erhielt man 41% des kristallinen Adduktes CX.

CX

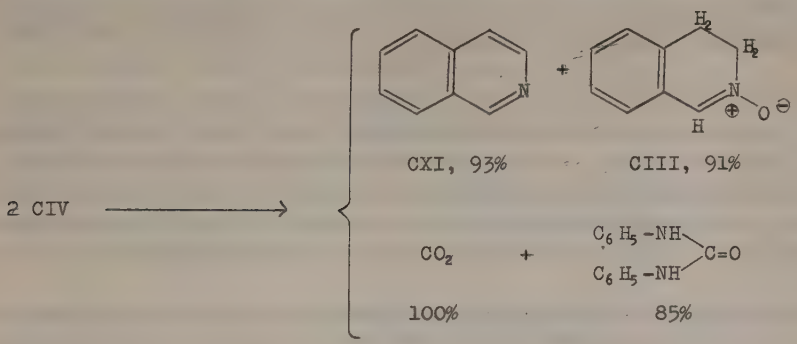
6.2 Versuche zur Darstellung des $-\overset{\oplus}{N}-\underset{|}{C}-\overset{\ominus}{N}-$ -Systems

Da der thermische Zerfall der 1.2.4-Oxdiazolidone-5 unter Phenylisocyanat- und Kohlendioxyd-Abspaltung beschrieben ist (101), schien die Thermolyse von CIV interessant, die unter Kohlendioxyd-Entwicklung zu dem unbekannten 1.3-dipolaren System $-\overset{\oplus}{N}-\underset{|}{C}-\overset{\ominus}{N}-$ führen sollte.



CIV

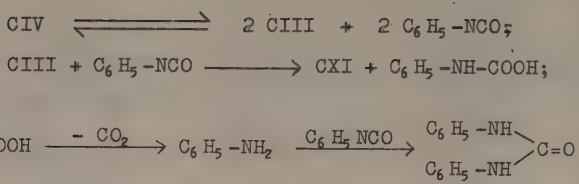
Die Zersetzung von CIV bei 155-160° erbrachte folgende Bilanz:



CXI, 93% CIII, 91%

100% 85%

Bemerkenswert ist vor allem die stöchiometrische Entbindung von 1 Mol Kohlendioxyd aus 2 Mol Addukt CIV.
Diese Befunde lassen sich mit einer Rückspaltung des Adduktes ohne gleichzeitige Entbindung von Kohlendioxyd vereinbaren; die dann folgenden Sekundärreaktionen bestimmen die Endprodukte und machen die Spaltung irreversibel:



Der erste irreversible Schritt in diesem Schema wäre die Wasserabspaltung aus CIII; die fast quantitative Isolierung von 3.4-Dihydro-isochinolin-oxyd (CIII) legt nahe, daß die zum Isochinolin führende Reaktion unter den angewandten Bedingungen nicht rein thermisch vor sich gehen kann. Es dürfte sich um einen induzierten Zerfall unter Beteiligung des Phenylisocyanats handeln. Die thermische Abspaltung von Wasser aus CIII erfolgt erst bei 240° (102).

Auch die Thermolyse von CIV in Gegenwart von Dipolarophilen verlief nach demselben Schema, wie die Entbindung eines halben Moläquivalentes Kohlendioxyd zeigte; nur die Zersetzung in Fumarsäure-dimethylester bildete eine Ausnahme, ohne daß ein Addukt zu isolieren gewesen wäre. Die Zersetzungstemperaturen lagen mitunter höher, ließen sich jedoch durch Zugabe katalytischer Mengen von Lithiumchlorid herabsetzen.

Eine Stütze für den vorgeschlagenen Reaktionsablauf bildet die Thermolyse von CIV in α-Naphthyl-isocyanat. Das überschüssige Isocyanat sollte das gesamte Nitron CIII unter Entbindung der doppelten Menge Kohlendioxyd in Isochinolin überführen. In der Tat wurde innerhalb von 10 Min. bei 180-190° die theoretische Menge Kohlendioxyd entwickelt; unter den Reaktionsprodukten fand sich neben Di-α-naphthyl-harnstoff auch Isochinolin, jedoch kein CIII.

Durch diese Reaktionen ist die Reversibilität der 1.3-Addition auch für Nitrone nahegelegt.
Das erwünschte neue 1.3-System war auf diesem Wege nicht zugänglich.

6.3 Experimentelle Daten zum Anhang

Methyl-N-cyclohexyl-nitron (CVII)
Herstellung nach (103).
Der Schmp. war keine charakteristische Größe, da alle Werte von 40 bis 80° erhalten werden konnten; meistens waren die Produkte ölig.
Diese Erscheinung beruht wohl auf Polymerisationsgleichgewichten, jedoch lieferten Mol.-Gew.-Bestimmungen in Exalton und Benzol (kryoskopisch) die richtigen Werte für das Monomere.

Propyl-N-cyclohexyl-nitron (CVIII)
CVIII wurde aus Cyclohexyl-hydroxylamin (104) und n-Butyraldehyd nach (103) dargestellt und durch Destillation gereinigt; Sdp. 100°/0.004 Torr. Aus Petroläther farblose Kristalle mit Schmp. 49-50°((103): 34°).

Beide Nitrone ließen sich nicht aus ganz reinen Aldehyden darstellen, da Säurespuren als Katalysator nötig sind.

N-Cyclohexyl-N.O-di-anilinoformyl-hydroxylamin (CIX)

a. Eine Lösung von 170 mg CVIII (1.0 mMol) und 0.12 ccm Phenylisocyanat (1.1 mMol) in 10 ccm abs.Benzol wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch Abdestillieren des Benzols erhielt man ein dunkles Öl, das sich bei 70°/12 Torr stürmisch zersetzte; intensiver Geruch nach Isonitril.

b. Setzte man CVII und CVIII ebenso mit der 10-fachen Menge Isocyanat um, so erhielt man in beiden Fällen farblose Nädelchen der gleichen Substanz (CIX).
Aus 293 mg CVII (2.1 mMol) erhielt man 314 mg CIX mit Schmp. 154.5° (43%), aus 339 mg CVIII (2.0 mMol) wurden nach Aufbewahren über Nacht 120 mg (17%) mit Schmp. 150° isoliert.

In quantitativer Ausbeute ließ sich CIX durch Einwirkung überschüssigen Phenylisocyanats auf Cyclohexyl-hydroxylamin bereiten.
Aus Acetonitril farblose Nädelchen mit Schmp. 154.5°.

(A 3) 3.560 mg Substanz, 8.890 mg CO_2, 2.160 mg H_2O
3.121 mg Substanz, 0.340 ccm N_2 bei 22° und 719 Torr

$C_{20}H_{23}N_3O_3$ (353.4)	ber.	C 67.97	H 6.56	N 11.89
	gef.	C 68.15	H 6.79	N 11.92

2-Cyclohexyl-3-propyl-4.7-methano-perhydro-benzisoxazol (CX)
1.00 g CVIII (5.9 mMol) wurde mit 5.00 g Norbornen (53 mMol) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht.
Nach Abziehen des überschüssigen Dipolarophils gingen bei 95-105°/0.002 Torr 632 mg einer farblosen Flüssigkeit über, die bei nochmaliger Destillation zu eisartigen Kristallen mit Schmp. 40° erstarrte.
Die flüssige Analysenprobe zeigte $n_D^{22} = 1.5000$.

(A 20) 3.061 mg Substanz, 8.640 mg CO_2, 3.050 mg H_2O
4.026 mg Substanz, 0.198 ccm N_2 bei 24° und 713 Torr
$C_{17}H_{29}NO$ (263.4) ber. C 77.51 H 11.10 N 5.32
gef. C 77.03 H 11.15 N 5.30

Thermolyse von CIV
2.00 g CIV (7.5 mMol) (97) wurden einige Minuten auf 155-160° erhitzt; es entwickelten sich 84 ccm Kohlendioxyd (3.75 mMol).
Nach Digerieren mit Acetonitril saugte man von 535 mg Diphenylharnstoff ab (Schmp. 238-240°) und destillierte das Filtrat unter vermindertem Druck. Bei 65-100° Badtemperatur/0.004 Torr (Hauptmenge 65-70°) gingen 451.4 mg Isochinolin (93%) als farbloses Öl über; das Pikrat schmolz bei 220-222° und wurde durch Mischprobe identifiziert.
Als 2.Fraktion folgten bei 130-155°/0.004 Torr (Hauptmenge bei 140°) 503 mg eines zähen gelblichen Öles, das über das Pikrat als Dihydro-isochinolin-N-oxyd (91%) identifiziert wurde; Schmp. des Pikrats 143°, Mischprobe ohne Depression.
Im Siedekolben verblieben 140 mg Diphenylharnstoff (zusammen 85%) mit Schmp. 236-240°.

Thermolyse von CIV in Gegenwart von Dipolarophilen

1) In siedendem Dicyclopentadien trat kein Zerfall ein.
In Phenylpropiolsäure-äthylester erhielt man bei 190-245° 0.43 Moläquiv. Kohlendioxyd, in Gegenwart von etwas Lithiumchlorid bei 165-195° 0.44 Moläquivalente. Kristalline Reaktionsprodukte ließen sich nicht isolieren.
Bei der Thermolyse in Tolan unter Lithiumchlorid-Katalyse waren nach 4 Min. 0.48 Moläquiv. Kohlendioxyd entstanden. Ferner ließ sich Diphenylharnstoff nachweisen.

2) 2.00 g CIV (7.5 mMol) wurden mit 2.00 g Fumarsäure-dimethylester (14 mMol) 12 Min. auf 190° erhitzt: 165 ccm Kohlendioxyd ≙ 0.99 Molaäquivalente.
Als einzige kristalline Substanz ließen sich durch Hochvakuum-Sublimation 825 mg Fumarester isolieren.
Diphenylharnstoff, Isochinolin und Dihydro-isochinolin-oxyd waren nicht nachzuweisen.

3) 1.06 g Addukt (4.0 mMol) lieferten in α-Naphthyl-isocyanat innerhalb von 10 Min. bei 180-190° 89.5 ccm Kohlendioxyd ≙ 1 Moläquivalent.
Neben 796 mg Di-α-naphthyl-harnstoff (Schmp. 282°, 64%) ließ sich Isochinolin (als Pikrat) identifizieren.

D. Zusammenfassung

1) Durch Einwirkung tertiärer Basen auf 2-Arylamino-3.4-dihydro-isochinolinium-salze lassen sich Azomethin-imine bereiten, die beim Fehlen reaktiver Partner zu Hexahydro-tetrazinen dimerisieren.
Variation der Substituenten an der Arylaminogruppe beeinflußt die Stabilität und Reaktionsfähigkeit des Zwitterions und damit auch dessen Fähigkeit, 1.3-Dipolare Additionen einzugehen.
Da die untersuchten Hexahydro-tetrazine im thermischen Gleichgewicht mit den freien Azomethin-iminen stehen, lassen sie sich bequem zur Erzeugung des 1.3-Dipols in situ verwenden. Bei der Einwirkung von Säuren werden die Hydrazoniumsalze zurückgebildet.

2) Die Azomethin-imine der 3.4-Dihydro-isochinolin-Reihe erwiesen sich als ausgezeichnete Modellsubstanzen für das Studium 1.3-Dipolarer Additionen. In meist sehr guten Ausbeuten erhält man durch Umsetzung mit den verschiedensten Mehrfachbindungssystemen kristalline Addukte.
So lassen sich durch Einwirkung von Olefinen Pyrazolidine bereiten; mit Isocyanaten, Isothiocyanaten und Carbodiimiden kommt man zu Derivaten des 1.2.4-Triazolidins, und aus der Reaktion mit C=S-Doppelbindungen gehen Abkömmlinge des 1.2.4-Thiodiazols hervor.

3) Die Verwendung unsymmetrisch substituierter Dipolarophile führt in zahlreichen Fällen zu Isomerengemischen. Bei dem mit Styrol erhaltenen Isomerenpaar wurde durch Konstitutionsbeweis die strukturelle Verschiedenheit geklärt.
Während bei zahlreichen 1.3-Systemen die Additionsrichtung weitgehend durch sterische Effekte bestimmt wird, erwiesen sich die hier untersuchten Azomethin-imine als recht unempfindlich gegenüber räumlichen Einflüssen.

4) Die Isolierung diastereomerer Addukte bei der Umsetzung mit cis/trans-isomeren Dipolarophilen lehrt, daß die Reaktion unter stereospezifischer cis-Addition abläuft.

5) Bei der Addition an Heteromehrfachbindungen bestimmt die Qualität der neuzuschließenden Bindungen den Richtungssinn der Addition. Die Orientierung erfolgt stets so, daß ein maximaler Gewinn an σ-Bindungsenergie erzielt wird.
Die Instabilität mancher der dargestellten 1.3.4-Thiadiazolidine lehrt, daß 1.3-Dipolare Additionen grundsätzlich reversibel sind.

6) Eine Aktivitätsskala der Dipolarophilen läßt sich ohne Konkurrenz- oder kinetische Versuche kaum aufstellen. Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen jedoch die Erfahrung, daß jegliche Konjugation die dipolarophile Aktivität eines Mehrfachbindungssystems erhöht.
So sind etwa α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen oder Nitrile wesentlich additionsfreudiger als unkonjugierte Olefine.
In manchen Fällen scheint eine besondere "Abstimmung" zwischen 1.3-Dipol und Addenden bedeutungsvoll zu sein; "elektronenreiche" Olefine wie Enamine und Enoläther reagieren besonders glatt mit den durch Einführung von Nitrogruppen "elektronenarmen" Azomethin-iminen.

Literaturverzeichnis

(1) R.Huisgen, Naturwiss. Rundschau 14, 43 (1961)
derselbe, Proc.chem.Soc. (London) 1961, 357
(2) F.Wimmer, Dissertation, Universität München 1959
(3) K.Bast, Dissertation, Universität München 1962
(4) W.Schneider, Liebigs Ann.Chem. 438, 115 (1924) und spätere Arbeiten
(5) Th.Zincke u. G.Weißpfennig, Liebigs Ann.Chem. 396, 103 (1913)
(6) R.Huisgen, R.Grashey u. R.Krischke, Tetrahedron Letters (London) 1962, 387
R.Krischke, Dissertation, Universität München 1962
(7) R.Huisgen, R.Grashey, H.Gotthardt u.R.Schmidt, Angew.Chem. 74, 29 (1962)
R.Huisgen, H.Gotthardt u. R.Grashey, Angew.Chem. 74, 30 (1962)
(8) R.Huisgen u. A.Eckell, Tetrahedron Letters (London) Nr.12, 5 (1960)
A.Eckell, Dissertation, Universität München 1962
(9) R.Huisgen, R.Fleischmann u. A.Eckell, Tetrahedron Letters (London) Nr.12, 1 (1960)
(10) E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1495 (1958)
(11) R.Huisgen, R.Grashey, P.Laur u. H.Leitermann, Angew.Chem. 72, 416 (1960)
(12) R.Grashey, unveröffentlicht
(13) C.K.Ingold u. St.D.Weaver, J.chem.Soc. (London) 1925, 378
(14) N.Rabjohn u. H.M.Molotsky, J.Amer.chem.Soc. 77, 2907 (1955)
K.Alder u. H.Niklas, Liebigs Ann.Chem. 585, 97 (1954)
(15) E.Schmitz, Angew.Chem. 71, 127 (1959)
(16) C.A.Bischoff, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 3248 (1898)
L.Knorr u. A.Weidel, Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 3523 (1909)
B.Rassow, J.prakt.Chem. (2) 64, 129 (1901)
B.Rassow u. K.Rülke, ebenda (2) 65, 97 (1902)
B.Rassow u. O.Baumann, ebenda (2) 80, 511 (1909)
R.C.Goodwin u. J.R.Bailey, J.Amer.chem.Soc. 47, 167 (1925)
M.Rink u. S.Mehta, Naturwissenschaften 45, 313 (1958)
(17) R.Huisgen u. A.Eckell, unveröffentlicht
(18) W.G.Penney u. G.B.B.M.Sutherland, J.chem.Physics 2, 492 (1934)
dieselben, Trans.Faraday Soc. 30, 898 (1934)

(19) R.L.Collin u. W.N.Lipscomb, J.chem.Physics 18, 566 (1950)
dieselben, Acta cryst. 4, 10 (1951)
(20) D.W.Scott, G.D.Oliver, M.E.Gross, W.N.Hubbard u. H.M.Huffman, J.Amer.chem.Soc. 71, 2293 (1949)
(21) L.F.Audrieth, W.Nespital u. H.Ulich, J.Amer.chem.Soc. 55, 673 (1933)
H.Ulich, H.Peisker u. L.F.Audrieth, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1677 (1935)
(22) W.West u. R.B.Killingsworth, J.chem.Physics 6, 1 (1938)
(23) L.B.Radina, S.W.Puschkarewa u. S.Ju. Kokoschko, Ber.Akad.Wiss. UdSSR 123, 483 (1958); cit. C. 1959, 17004
(24) W.H.Beamer, J.Amer.chem.Soc. 70, 2979 (1948)
(25) E.Schmitz, Angew.Chem. 72, 579 (1960)
(26) Übersicht in:
W.J.Gensler in "Heterocyclic Compounds" Vol.4, S. 460, Ed. R.C. Elderfield, John Wiley a.Sons, N.Y. 1952
(27) R.Huisgen u. R.Schiffer, unveröffentlicht
(28) R.Huisgen u. K.Adelsberger, unveröffentlicht
(29) A.M.Patterson, L.T.Capell u. D.F.Walker, "The Ring Index", American Chemical Society, Washington, 2.Aufl. 1960
(30) R.B.Woodward u. H.Baer, J.Amer.chem.Soc. 70, 1161 (1948)
(31) R.Huisgen, H.Stangl, H.J.Sturm u. H.Wagenhofer, Angew.Chem. 73, 170 (1961)
(32) G.Wallbillich, Dissertation, Universität München 1961
(33) R.Huisgen, M.Seidel, G.Wallbillich u. H.Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962)
(34) R.Huisgen, R.Grashey u. H.Hauck, unveröffentlicht
(35) A.Michaelis u. O.Lampe, Liebigs Ann.Chem. 274, 316 (1893)
(36) P.Sabatier u. J.-B.Senderens, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 138, 457 (1904)
dieselben, Ann.Chimie (8) 4, 319 (1905), auf S. 376 ff.
(37) R.Willstätter u. D.Hatt, Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 1471 (1912)
(38) A.Skita u. W.Berendt, Ber.dtsch.chem.Ges. 52, 1519 (1919)
(39) R.Schröter, Angew.Chem. 54, 229; 252 (1941)
(40) R.Paul, Bull.Soc.chim.France (5) 8, 507 (1941)
(41) A.Skita u. F.Keil, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1682 (1928)
(42) C.Ainsworth, J.Amer.chem.Soc. 78, 1635 (1956)

(43) R.B.Woodward u. W.E.Doering, J.Amer.chem.Soc. 67, 860 (1945)
(44) B.Witkop, J.Amer.chem.Soc. 70, 2617 (1948)
(45) K.Ziegler u. H.Zeiser, Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 1847 (1930)
dieselben, Liebigs Ann.Chem. 485, 174 (1931)
(46) R.Grewe u. A.Mondon, Chem.Ber. 81, 279 (1948)
(47) R.Grewe, Naturwissenschaften 33, 333 (1946)
(48) M.Avramoff u. Y.Sprinzak, J.Amer.chem.Soc. 78, 4090 (1956)
(49) V.Boekelheide u. J.Weinstock, J.Amer.chem.Soc. 74, 660 (1952)
(50) A.A.Balandin u. N.A.Wassjunina, Ber.Akad.Wiss.UdSSR (N.S.) 56, 265 (1947); cit. C. 1947, 1838
dieselben, J.allg.Chem.UdSSR 18, 398 (1948); cit. C. 1949 II, 737; C.A. 43, 132i (1949)
dieselben, Ber.Akad.Wiss.UdSSR 103, 831 (1955); cit. C. 1957, 4069
(51) C.Kemball u. R.L.Moss, Proc.Roy.Soc. (London) A 238, 107 (1956)
dieselben, ebenda A 244, 398 (1958)
(52) H.Wieland, Cl.Schöpf u. W.Hermsen, Liebigs Ann.Chem. 444, 67 (1925)
(53) W.Awe, C.Hertel u. H.Ketels, Naturwissenschaften 38, 349 (1951)
dieselben u. O.Nehrlich, Arch.Pharm. 284/56, 352 (1951)
(54) H.Gilman, H.A.McNinch u. B.Wittenberg, J.org.Chemistry 23, 2044 (1958)
(55) R.Grewe, A.Mondon u. E.Nolte, Liebigs Ann.Chem. 564, 161 (1949)
(56) B.Emmert u. E.Asendorf, Ber.dtsch.chem.Ges. 72, 1188 (1939)
B.Emmert u. E.Pirot, ebenda 74, 714 (1941)
(57) H.Rupe, Liebigs Ann.Chem. 369, 311 (1909), auf S. 332
(58) R.Grashey, Angew.Chem. 74, 155 (1962)
(59) S.J.Davis u. C.S.Rondestvedt jun., Chem. and Ind. 1956, 845
R.Huisgen u. L.Möbius, unveröffentlicht
(60) L.J.Bellamy "The Infra-red Spectra of Complex Molecules", John Wiley a.Sons, 2.Aufl. N.Y. 1958
(61) J.Derkosch, K.Schlögl u. H.Woidich, Mh.Chem. 88, 35 (1957)
(62) A.E.Dixon, J.chem.Soc. (London) 63, 318 (1893)
(63) D.S.Tarbell u. D.P.Harnish, Chem.Reviews 49, 1 (1951), auf S. 74
(64) E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1133 (1958)
(65) L.J.Bellamy u. P.E.Rogasch, J.chem.Soc. (London) 1960, 2218
E.Spinner, J.org.Chemistry 23, 2037 (1958)
N.Lozac'h u. G.Guillouzo, Bull.Soc.chim.France 1957, 1221

(66) J.Bougault, E.Cattelain u. P.Chabrier, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 208, 657 (1939)
dieselben, Bull.Soc.chim.France (5) 6, 34 (1939)
(67) R.Mozingo, D.E.Wolf, St.A.Harris u. K.Folkers, J.Amer.chem.Soc. 65, 1013 (1943)
(68) H.Behringer u. K.Schmeidl, Chem.Ber. 90, 2510 (1957)
(69) H.Wieland, E.Popper u. H.Seefried, Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 1816 (1922), auf S. 1827
(70) G.Hedestrand, Z.physik.Chem. B 2, 428 (1929)
(71) A.I.Vogel, W.T.Cresswell, G.J.Jeffery u. J.Leicester, Chem. and Ind. 1950, 358
(72) H.H.Ott, Dissertation, Universität München 1958
(73) R.Schupp u. R.Mecke, Z.Elektrochem.angew.physikal.Chemie, 52, 54 (1948)
R.Mecke u. K.Rosswog, Angew.Chem. 66, 75 (1954)
(74) L.Hartshorn u. D.A.Oliver, Proc.Roy.Soc. (London) A 123, 664 (1929)
R.Mecke u. K.Rosswog, Z.Elektrochem., Ber.Bunsenges.phys.Chem. 60, 47 (1956)
(75) J.F.Durand u. R.Naves, Bull.Soc.chim.France (4) 37, 717 (1925)
(76) F.D.Chattaway u. O.G.Backeberg, J.chem.Soc. (London) 123, 2999 (1923)
(77) E.B.Hershberg, Helv.chim.Acta 17, 351 (1934)
(78) O.Diels u. K.Alder, Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 554 (1929)
(79) J.Jolivet, Ann.Chimie (13) 5, 1165 (1960), auf S. 1185
(80) A.Skita u. H.Rolfes, Ber.dtsch.chem.Ges. 53, 1242 (1920)
(81) D.G.Norton, V.E.Haury, F.C.Davis, L.J.Mitchell u. S.A.Ballard, J.org.Chemistry 19, 1054 (1954)
(82) G.Fouque, Ann.Chimie (9) 15, 291 (1921)
(83) L.F.Fieser, "Experiments in Organic Chemistry", D.C.Heath a.Comp. 1941, S. 462
(84) J.J.Padbury u. H.G.Lindwall, J.Amer.chem.Soc. 67, 1268 (1945)
(85) J.-B.Senderens, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 182, 612 (1926)
(86) F.Ashworth u. G.N.Burkhardt, J.chem.Soc. (London) 1928, 1791
(87) I.Salkind u. M.S.Peschekerowa, J.Russ.Phys.-Chem.Ges. 46, 478 (1914); cit. C. 1914 II, 1269
(88) M.Bouis, Ann.Chimie (10) 9, 402 (1928)
(89) F.Acree Jr. u. F.B.LaForge, J.org.Chemistry 5, 48 (1940)

(90) C.Moureu, M.Murat u. F.Tampier, Bull.Soc.chim.France (4) 29, 29 (1921)
(91) G.S.Hiers u. R.Adams, J.Amer.chem.Soc. 48, 2385 (1926)
(92) H.Staudinger u. J.Meyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 53, 72 (1920)
(93) G.R.Waitkins u. R.Shutt, Inorg.Syntheses 2, 186 (1946)
(94) H.Staudinger u. H.Freudenberger, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 1576 (1928)
B.F.Gofton u. E.A.Braude, Org.Syntheses 35, 97 (1955)
(95) P.Klason, J.prakt.Chem. (2) 36, 64 (1887)
H.Huxley u. H.Lowery, Proc.Roy.Soc. (London) A 182, 207 (1943/1944)
L.J.Brady, Analytic.Chem. 20, 512 (1948)
(96) E.Beckmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 3331 (1890) und spätere Arbeiten
(97) R.Grashey, R.Huisgen u. H.Leitermann, Tetrahedron Letters (London) Nr.12, 9 (1960)
(98) J.Thesing u. W.Sirrenberg, Chem.Ber. 92, 1748 (1959)
(99) E.Beckmann, J.prakt.Chem. (2) 56, 71 (1897)
(100) E.Beckmann, J.prakt.Chem. (2) 56, 76 Fußnote (1897)
(101) H.Staudinger u. K.Miescher, Helv.chim.Acta 2, 554 (1919)
K.Miescher, Dissertation Zürich 1918
(102) E.Schmitz, Chem.Ber. 91, 1488 (1958)
(103) H.Krimm, Chem.Ber. 91, 1057 (1958)
(104) G.Vavon u. A.L.Berton, Bull.Soc.chim.France (4) 37, 296 (1925)

L e b e n s l a u f

Am 17. März 1934 wurde ich als Sohn des Opernsängers Léon Laur und seiner Ehefrau Irene geb.Johns in Riga geboren.
Nach der Umsiedlung 1939 nach Bromberg/Westpreußen war ich dort 4 Jahre Schüler der Grundschule und anschließend des Humanistischen Gymnasiums.
Nach der Flucht 1945 nach Schleswig besuchte ich dort die Staatliche Domschule (humanistisches Gymnasium), an der ich 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1953 begann ich mein Studium an der Universität in Kiel, zunächst mit Hauptgewicht auf Mathematik. Dort legte ich im Juli 1956 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung ab.
Anschließend ging ich für 1 Semester an die Technische Universität Berlin-Charlottenburg und immatrikulierte mich dann an der Universität München.

Seit Oktober 1958 bin ich mit der Ausführung der Diplom- und Doktorarbeit am Organisch-chemischen Institut der Universität München unter Anleitung von Prof.Dr. R.Huisgen beschäftigt.
Die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung legte ich im Juli 1960 ab.